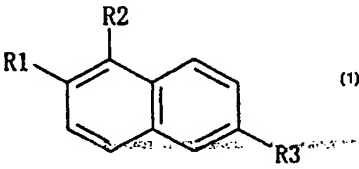
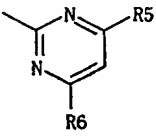
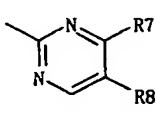
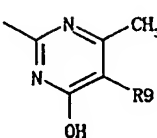
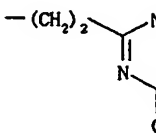
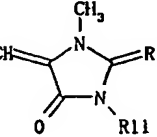


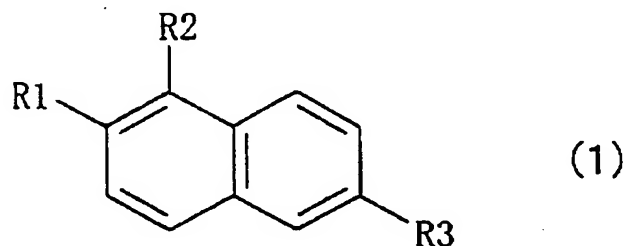


<p>(51) 国際特許分類6 C07D 233/96, 239/26, 239/30, 239/34, 239/42, 239/47, 401/12, 403/12, 405/12, A61K 31/415, 31/505, 31/535</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/31045</p> <p>(43) 国際公開日 2000年6月2日(02.06.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02938</p> <p>(22) 国際出願日 1999年6月2日(02.06.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/331746 1998年11月20日(20.11.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 鳥居薬品株式会社 (TORII PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町三丁目4番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 芦澤 広(ASHIZAWA, Hiroshi)(JP/JP) 内山浩之(UCHIYAMA, Hiroyuki)(JP/JP) 緑川 淳(MIDORIKAWA, Atsushi)(JP/JP) 川村博之(KAWAMURA, Hiroyuki)(JP/JP) 〒267-0056 千葉県千葉市緑区大野台1-2-1 鳥居薬品株式会社 研究所内 Chiba, (JP)</p> <p>(74) 代理人 浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: NAPHTHALENE DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 ナフタレン誘導体</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>(2)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(3)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(4)</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>(5)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(6)</p> </div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Naphthalene derivatives represented by general formula (1), which exhibit an excellent fibrinolysis accelerating effect and are useful as orally administrable antithrombotic or thrombolytic agents wherein R1 and R2 are different from each other, and R1 is hydrogen, hydroxyl or the like and R2 is hydrogen, halogeno or the like; and R3 is formula (2) or (3).</p>		

(57)要約

線溶促進作用を有し、かつ経口投与可能な抗血栓剤、血栓溶解剤の提供。

式(1)



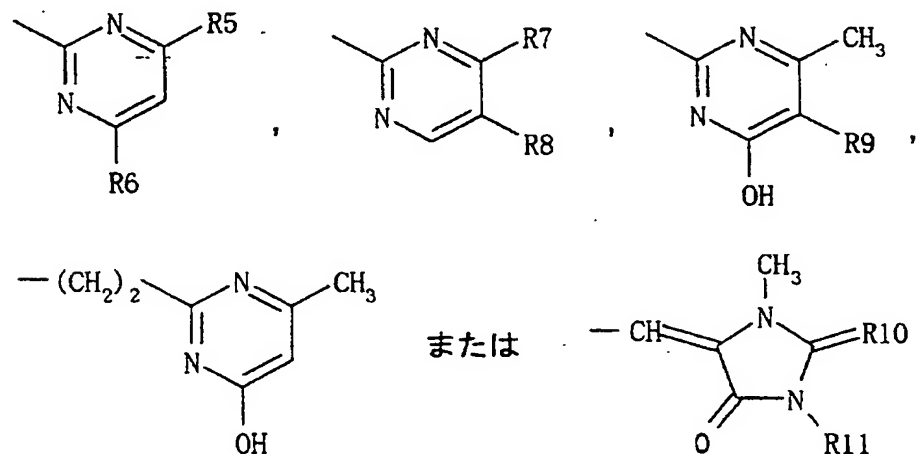
のナフタレン誘導体が優れた線溶促進作用を有し、抗血栓剤、血栓溶解剤として有用であることを見出した。

[式(1)中、R1とR2は異なり、

R1は水素原子、水酸基等を、

R2は、水素、ハロゲン等を、それぞれ示し、

R3は、



を表す。]

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦  
AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CR コスタ・リカ  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェッコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク

DM ドミニカ  
EE エストニア  
ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GD グレナダ  
GE グルジア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GW ギニア・ビサウ  
GR ギリシャ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 北朝鮮  
KR 韓国

KZ カザフスタン  
LC セントルシア  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリ・ランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MA モロッコ  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア  
共和国  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア

RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SG シンガポール  
SI スロヴェニア  
SK スロヴァキア  
SL シエラ・レオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャード  
TG トーゴ  
TJ タジキスタン  
TN タンザニア  
TM トルクメニスタン  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴィエトナム  
YU ユーゴスラビア  
ZA 南アフリカ共和国  
ZW ジンバブエ

## 明 細 書

## ナ フ タ レ ン 誘 導 体

## 5 技術分野

本発明は、線溶促進作用を有し、血栓溶解剤、抗血栓剤として有用なナフトレン誘導体に関する。

## 背景技術

- 生体では、血管壁が損傷されると、出血を防ぐための防御機構として血液凝固系が働き、その損傷部位に止血血栓を形成する。これに対し、血管内に生じた血栓を溶解し、血流を保つ働きをする線溶系も存在する。血管内で血栓が生じると、その虚血刺激などによって、血管内皮細胞が組織プラスミノゲンアクチベータ（ $t-PA$ ）を産生し分泌する。 $t-PA$ は、血中に存在する非活性型であるプラスミノゲンを、血栓上で、活性型であるプラスミンに変換する。生じたプラスミンは、酵素作用を発現し、血栓の構成成分であるフィブリンを分解することによって、血栓溶解が進行する。この一連の反応を線溶という。また、 $t-PA$ 以外のプラスミノゲンアクチベータ（ $PA$ ）として、ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ（ $u-PA$ ）も血管内に存在することが知られている。

- この血栓の溶解は、適切な時期に生じなければならない。血栓の溶解が早すぎれば出血を、遅すぎれば血栓の増大から血管の狭窄あるいは閉塞を起こす。通常、この凝固系と線溶系の微妙なバランスによって、生体の恒常性は保たれている。しかし、この微妙なバランスが崩れ、凝固系に傾くと易血栓性に陥り、血栓を生じる。さらにこの血栓によって血管が狭窄あるいは閉塞すると、その血管の支配下の組織は虚血性の重篤な障害、例えば、心筋梗塞、脳卒中、狭心症、肺塞栓症、播種性血管内凝固（ $DIC$ ）等を引き起こす。

現在、血栓を溶解させるために、 $PA$ 類を投与する療法、すなわち血栓溶解療法（線溶療法）が、広く実施されている。この線溶療法に使用される血栓溶解剤として、ウロキナーゼ（ $UK$ ）、 $t-PA$ などの生体内物質、ストレプトキナーゼ（ $SK$ ）、スタフィロキナーゼ（ $SAK$ ）などの菌体産生物質およびそれらの

遺伝子組換え体等が知られている。

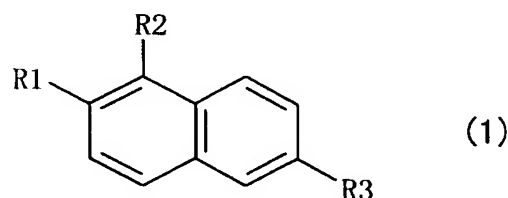
- しかし、これら既存の血栓溶解薬はすべて蛋白製剤であるため、血中半減期が短く、速やかに肝臓で代謝され、かつ、生体内に阻害因子が存在するため、血栓の生じている局所において血栓溶解作用を発現させるためには大量投与を必要とする。臨床において、投与量が多いほど再灌流率が高いことが報告されているが、このような血栓溶解剤の一過性の大量投与は、全身的に血栓溶解活性を著しく高め、血栓塞栓部位を開通させることが期待される一方、副作用として重篤な出血症状が認められる。また、これらの血栓溶解剤の投与により一時的に塞栓部位を開通させても、再閉塞を生じ易いことが大きな問題となっている。さらに、治療に用いる場合の投与法が静脈内全身投与法若しくは冠動脈内投与法であり、血管内への直接投与であることから、長期投与する場合には患者の負担が大きいという問題もある。そのため、新たな作用機序に基づく、経口投与可能な血栓溶解剤の開発が望まれている。

発明の開示

- 15 本発明の目的は、線溶促進作用を有し、経口投与可能な抗血栓剤、血栓溶解剤を提供することにある。

本発明者等は、上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、下記ナフタレン誘導体が優れた線溶促進作用を有し、抗血栓剤、血栓溶解剤として極めて有用であることを見出した。すなわち、本発明は、下記式（1）

- 20 式（1）

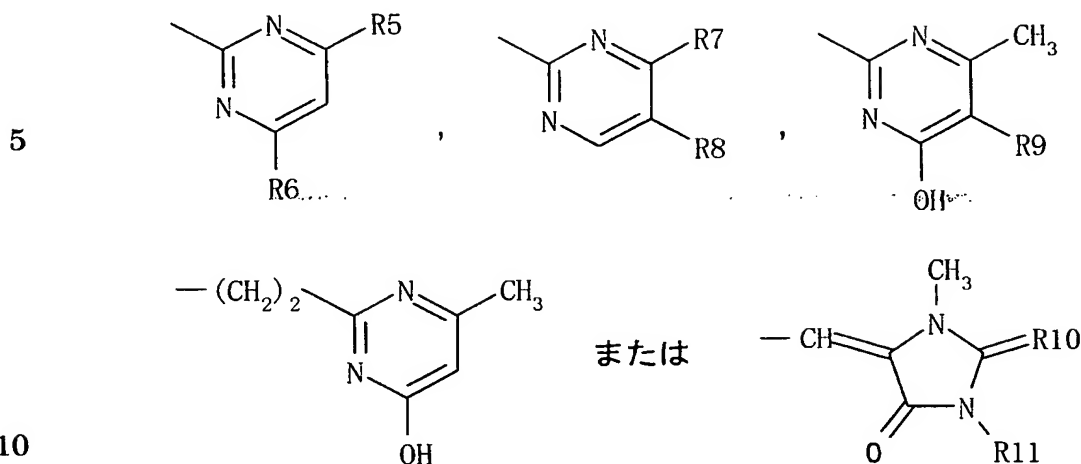


- 25 （式中、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は異なって、R<sub>1</sub>は水素原子、水酸基、置換基を有していても良い低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、置換基を有する低級アルキル基、置換基を有する低級アルケニル基、-COOHまたは-CONH-R<sub>12</sub>（R<sub>12</sub>は置換基を有する低級アルキル基）を表わし、R<sub>2</sub>は水素原子、ハロゲン原子または-CH<sub>2</sub>CONH-R<sub>13</sub>（R<sub>13</sub>は水素原子または置



換基を有する低級アルキル基)を表わし、

R3は



(R10は酸素原子またはNH、R11は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を表わす)を表わし、

R5とR6は同じか又は異なっても良く、

15 R5は水素原子、水酸基、アミノ基または低級アルキル基を表わし、

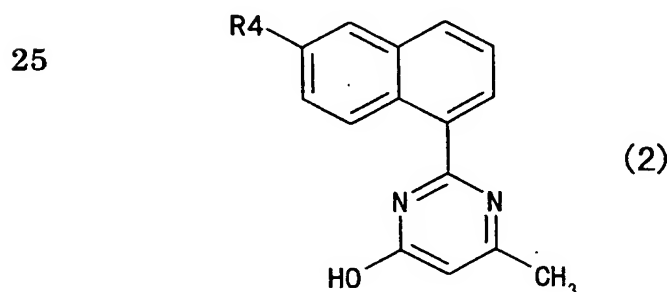
R6は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ または置換基を有する低級アルコキシ基を表わし、

R7は水酸基、低級アルキル基、アミノ基または低級アルコキシ基を表わし、

20 R8は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、 $-\text{COOH}$ 、シアノ基またはアミノ基を表わし、

R9は置換基としてアミノ基を有していても良い炭素数1から7の直鎖または分枝鎖アルキル基を表わす。

または式(2)



(式中、R<sub>4</sub>は水酸基または $-\text{OCH}_2\text{COO}-\text{R}_{14}$  (R<sub>14</sub>は水素原子または低級アルキル基)を表わす。)

で表わされる化合物およびそれらの塩化合物並びにそれらの溶媒和物、並びにそれらを有効成分とする抗血栓剤、血栓溶解剤に関する。さらに、本発明は、式

- 5 (1) または式 (2) で表わされる化合物の合成中間体として有用な新規化合物 (本発明化合物 21、化合物 29、化合物 38、化合物 86 および化合物 91) も提供する。

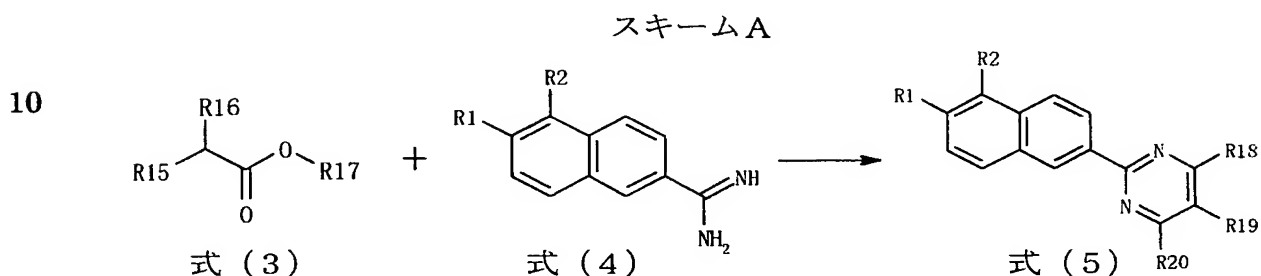
- 本発明において、低級アルキル基および低級アルコキシ基の一部としての低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖および分枝鎖アルキル基を意味し、具体的
- 10 には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基およびヘキシル基などが挙げられる。低級アルケニル基とは、炭素数1～6の直鎖および分枝鎖アルケニル基であり、具体的には例えば、ビニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、およびヘキセニル基などが挙げられる。ハロゲン原子としては、フ
- 15 ッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。本発明の前記式 (1) または (2) で表わされる化合物は、必要に応じて薬理学的に許容し得る塩に変換することも、あるいは生成した塩から遊離塩基あるいは遊離酸に変換することもできる。さらにそれらの化合物を溶媒和物とすることもできる。塩としては、薬理学的に許容し得る酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、
- 20 アミノ酸付加塩が挙げられる。具体的には酸付加塩としては塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩等が挙げられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム等の塩が挙げられ、有機アミン塩付加塩と
- 25 してはモルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、アミノ酸付加塩としては、グリシン、リジン等の付加塩が挙げられる。溶媒和物としては、水和物等が挙げられる。ピリミジン誘導体には互変異性体が存在するが、いずれの互変異性体も本発明化合物である。また、本発明化合物のうち、2-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (化合物 26) は、特開平

10-109978に記載されている既知の化合物であるが、その医薬用途に関しては何も知られていない。

本発明の前記式(1)または(2)で表わされる新規および既知の化合物は、いずれも公知の方法により合成することができる。

- 5 以下に本発明の前記式(1)および(2)で表される化合物の代表的な製法を示す。

2-(6-アルコキシ-2-ナフチル)ピリミジン誘導体[式(5)]の製法



- (式(3)中、R<sub>15</sub>は低級アルコシカルボニル基、低級アシル基またはシアノ基を表わし、R<sub>16</sub>は水素原子、低級アルコシアルケニル基または置換基を有していても良い低級アルキル基を表わし、R<sub>17</sub>は低級アルキル基を表わし、
- 15

式(5)中、R<sub>18</sub>およびR<sub>20</sub>は同じかまたは異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、アミノ基または水酸基を表わし、R<sub>19</sub>は水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基、低級アルコシカルボニル基またはシアノ基

- 20 を表わし、

式(4)および式(5)中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は前記の通りである)

ピリミジン誘導体の一般的な合成法として、Pinnerのピリミジン合成法 [G. W. Kenner, Sir A. Todd, "Pyrimidine and Its Derivatives", in R. C.

- 25 Elderfield, Heterocyclic Compound, Vol. 6, 234. (1957)] が知られている。すなわち、β-ジケトン誘導体と置換アミジン誘導体を適当な塩基の存在下あるいは非存在下、溶媒中あるいは無溶媒で室温から150℃で行なうことにより、ピリミジン誘導体が製造できる。

用いられるβ-ジケトンとしては、β-ケトアルデヒド、β-ジアルデヒド、β

ーケトエステル、 $\beta$ -ジカルボン酸あるいはそれらの等価体を用いられる。これら $\beta$ -ジケトン置換基の官能基の種類を選択することによってピリミジンの4位(6位)および5位に水素、置換もしくは非置換のアルキル基、水酸基、アミノ基またはシアノ基などが導入されたピリミジン誘導体を製造することができる。

- 5 スキームAに従い、2-アミジノ-6-ナフトール誘導体(式(4))およびその無機酸塩あるいは有機酸塩を、適当な溶媒、例えば無水メタノール、無水エタノールあるいはアセトニトリルなどに溶解し、適当な塩基の存在下、式(3)で表わされる置換 $\beta$ -ジケトン等価体と反応させることによって、式(5)で表わされる化合物を製造することができる。例えば、式(4)で表わされる化合物
- 10 として6-アミジノ-2-ナフトール、式(3)で表わされる化合物としてアセト酢酸エチルを用いると、式(5)で表わされる化合物である2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オールが得られる。得られた2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オールは、2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3H-6-メチルピリミジン-4-
- 15 -オンと互変異性の関係にあり、両化合物は等価である。本発明において記載するピリミジン誘導体は、特にことわらない限り互変異性体の両方を示す。

- ここでいう塩基とは、ナトリウム、アルコキシアリ金属(例えばナトリウムメトキシド)あるいは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基あるいはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基である。本発明
- 20 において記載する塩基は、特にことわりのない限りこれと同様である。

式(3)で表わされる化合物の代りにマロンアルデヒドのアセタール保護体を用いて、Tiansheng Wangらの方法[Synth. Commun., 2521(1997).]により、式(5)で表わされるピリミジン誘導体を合成することができる。

- 25 式(5)中、R1、R2、R18、R19およびR20で示される官能基は、既知の方法により他の官能基に変換することができる。例えば水酸基は、適当な溶媒中あるいは無溶媒で、トリエチルアミン、ピリジンなどの塩基存在下もしくは非存在下、塩化チオニル、塩化ホスホリル、五塩化リン、三塩化リンなどのハロゲン化剤と反応させクロル基に変換できる。あるいは、適当な溶媒中で、塩基存

在下、置換もしくは非置換のハロゲン化低級アルキルと反応させることにより置換もしくは非置換の低級アルコキシ基に変換できる。あるいは、適当な溶媒中で三酸化イオウ・N, N-ジメチルホルムアミド錯塩と反応させることによりヒドロキシスルホニルオキシ基に変換できる。シアノ基はPinner法[R.

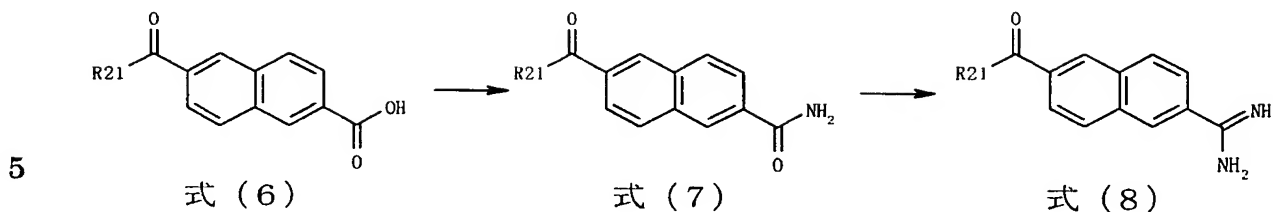
- 5 Roger, D. Neilson, Chem. Rev. 61, 179 (1961).]を用いることによりアミジノ基に変換できる。アルコキシカルボニル基は適当な溶媒中、適当な塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基と反応させることによりカルボキシル基に変換できる。カルボキシル基は、適当な溶媒中、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(HOBT)、p-ニトロフェノール、トリエチルアミンなどの添加剤存在下もしくは非存在下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(WSC·HCl)、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BO
- 10 P試薬)、ヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウム、ジフェニルホスホリルアジドなどの縮合剤およびアミノ誘導体と反応させることにより、対応するアミド化合物に変換できる。置換もしくは非置換のアミノ基は、適当な溶媒中、上記の添加剤存在下もしくは非存在下、上記の縮合剤およびカルボン酸誘導体と反応させることにより、対応するアミド化合物に変換できる。

- 20 上記の変換は、ピリミジン誘導体(式(5))の前駆物質である式(4)で表わされる化合物に対して行うことも可能であり、その場合は、目的の化合物を得るために、あらかじめそれぞれの官能基を適当な保護基で保護してもよい。有機合成化学で常用される保護基の導入および脱離法は、例えば、T. W.

- Green, "Protective Groups in Organic
- 25 Synthesis, 2nd Ed.", John Wiley & Sons, 1991.に記載の方法がある。上記の方法は例であり、その他同等の既知の方法を用いることもできる。

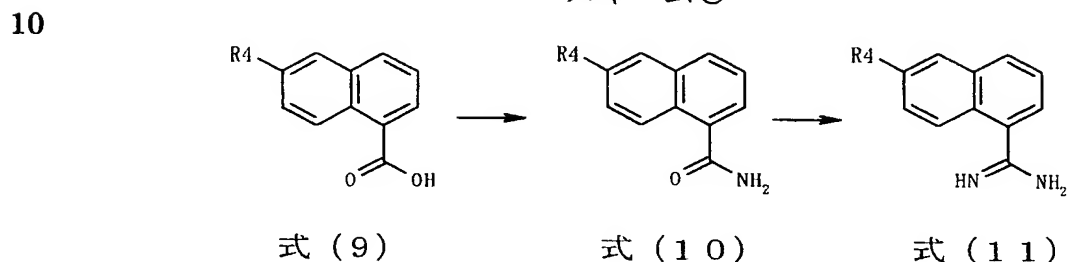
6-アミジノ-2-ナフトエ酸誘導体(式(8))および1-アミジノ-6-ナフトール誘導体(式(11))の製法

## スキーム B



(スキーム中、R<sub>21</sub>は低級アルコキシ基、水酸基またはハロゲン原子を表わす)

## スキーム C



15 (スキーム中、R<sub>4</sub>は水酸基または $-\text{OCH}_2\text{COO}-\text{R}_{14}$  (R<sub>14</sub>は水素原子または低級アルキル基を表わす) を表わす)

式 (8) および式 (11) で表わされる化合物は、共にナフトエ酸誘導体 (式 (6) および式 (9) で表わされる化合物) を出発原料に用いて、同一の合成法により製造できる。すなわち、ナフトエ酸誘導体 (式 (6) および式 (9) で表わされる化合物) を適当な溶媒中あるいは無溶媒で塩化チオニルなどのハロゲン化剤で酸ハロゲン化物としたのち、アンモニアを反応させナフトエ酸アミド誘導体 (式 (7) および式 (10) で表わされる化合物) とし、次に

Meerwein法 [R. F. Borch, Tetrahedron Lett., 61 (1968).] により、カルバモイル基をアルコキシカルボンイミドリル基へ変換させたのち、アンモニアを反応させることによりアミジン誘導体 (式 (8) および式 (11) で表わされる化合物) を製造することができる。あるいは、式 (7) および式 (10) で表わされる化合物に、塩化チオニルなどを用いてカルバモイル基をシアノ基に変換したのち、上述のPinner法を用いても式 (8) および式 (11) で表わされる化合物を製造することができ

20

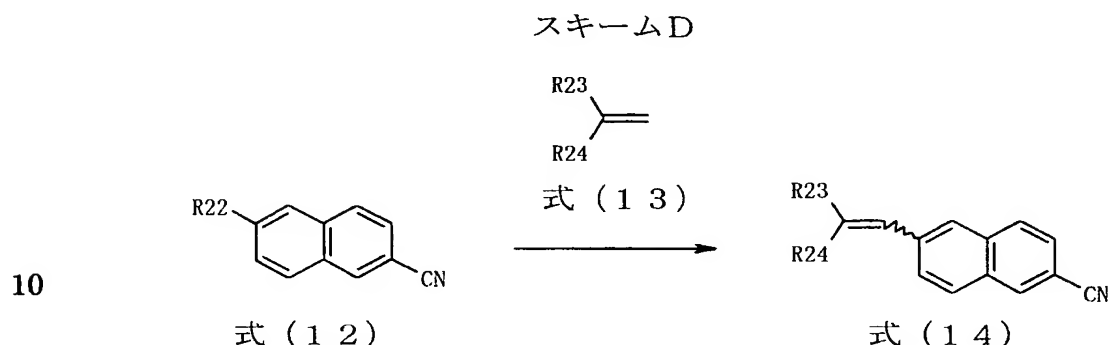
25

る。式(8)または式(11)で表わされる化合物は、スキームAで示した方法により各種ピリミジン誘導体に変換できる。

上記の方法は例であり、その他同等の既知の方法を用いることもできる。

6位に置換アルケニル基を有する2-シアノナフタレン誘導体(式(14))

## 5 の製法



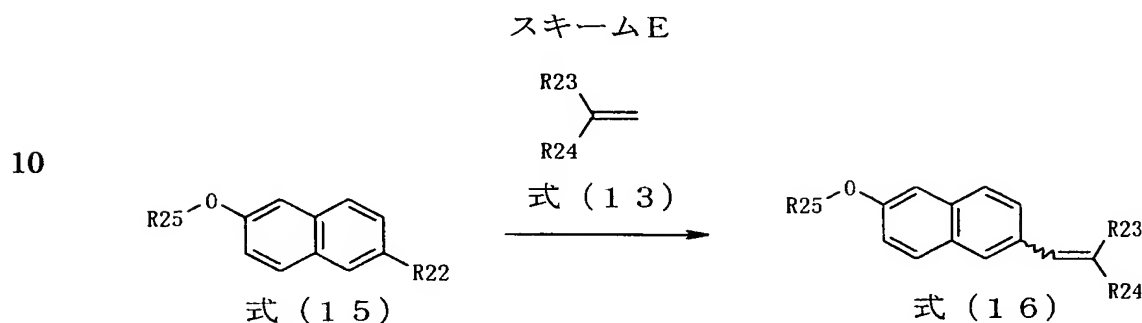
(式(12)中、R22はハロゲンあるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基などを表わし、式(13)および式(14)中、R23およびR24は同一または異なって、水素、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル基または低級アルコキシカルボニル基を表わす)

式(12)および式(13)で表わされる化合物を用いて、R. F. Heck, "Palladium Reagents in Organic Synthesis.", Academic Press New York, 1985. あるいは、J. Tsuji, "Palladium Reagents and Catalysts.", Wiley, Chichester, 1995. に記載の方法を用いてHeck反応を行うことにより、式(14)で表わされる化合物を製造することができる。例えば、式(12)で表わされる化合物として6-シアノ-2-ナフチル トリフルオロメタンスルホネート、式(13)で表わされる化合物としてアクリル酸メチルを用いた場合、式(14)で表わされる化合物としてメチル 3-(6-シアノ-2-ナフチル) アクリラートが得られる。また、式(13)で表わされる化合物に3-ブテン酸アルキルエステルあるいは4-ペンテン酸アルキルエステルを用いれば、式(14)で表わされる化合物として、炭素数がそれぞれ4あるいは5の

アルケニルカルボン酸アルキルエステルが導入された6-シアノナフタレン誘導体を製造することができる。得られた式(14)で表わされる化合物は、スキームAおよびBに示した方法により、シアノ基をアミノ基に変換したのち、各種ピリミジン誘導体に変換することができる。

- 5 上記の方法は例であり、その他の既知の方法を用いることもできる。

6位に置換アルケニル基を有する2-ナフトール誘導体(式(16))の製法



- (式(15)および式(16)中、R25は、置換もしくは非置換の低級アルキル基、低級アシル基またはアリールアルキル基を表わし、式(15)中、R22は前記の通りであり、式(16)中、R23およびR24は前記の通りである)
- 15

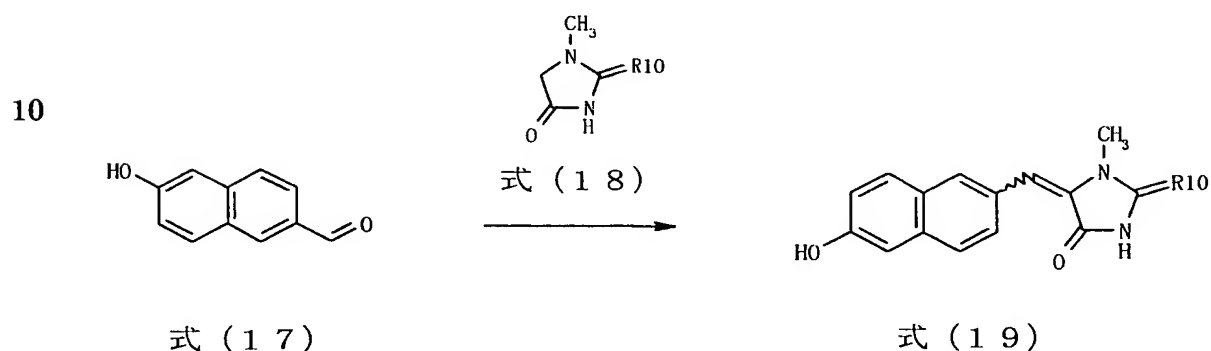
- 式(15)で表わされる化合物および式(13)で表わされる化合物を用いて、式(14)で表わされる化合物と同様の合成法を用いることにより、式(16)で表わされる化合物を製造することができる。例えば、式(15)で表わされる化合物として6-ブロモ-2-ナフトール誘導体、式(13)で表わされる化合物としてアクリロニトリルを用いて、前記のH e c k反応を用いることにより、式(16)で表わされる6-(2-シアノエテニル)-2-ナフトール誘導体が得られる。式(13)で表わされる化合物としてアリルシアニドを用いれば、炭素数が4のシアノアルケニル基が導入された式(16)で表わされる2-ナフトール誘導体が製造できる。目的とする炭素数に対応するアルケニルニトリル化合物が無い場合は、スキームBに示した方法によってアルケニルカルボン酸から対応するアルケニルニトリルへ誘導できる。得られた式(16)で表わされる化合物はスキームAおよびBに示した方法により、シアノ基をアミノ基に変換したのち、各種ピリミジン誘導体に変換できる。式(15)中、R25が水素原子の
- 20
- 25



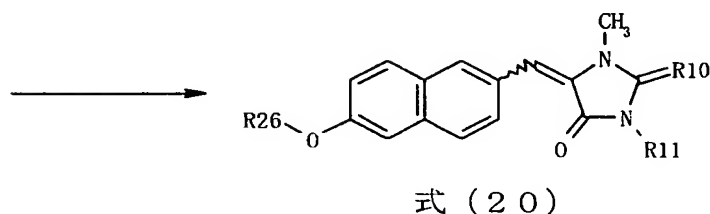
- 場合、水酸基をスキームAに記載した保護基で保護するか、適当な溶媒中で、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基存在下あるいは炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基存在下、置換の低級アルキルハロゲン化物と作用させエーテル化合物としたのちに、H e c k反応を用いることもできる。上記の方法は
- 5 例であり、その他同等の既知の方法を用いることもできる。

ナフチルメチレンヒダントイン誘導体 (式 (20)) の製法

スキームF



15



- 20 (式 (20) 中、R 2 6は置換基を有する低級アルキル基を表わし、R 1 1は前記の通りであり、式 (1 8)、式 (1 9) および式 (2 0) 中、R 1 0は前記の通りである)

- 式 (1 7) および式 (1 8) で表わされる化合物を適当な溶媒、例えば、DMF、メタノール、エタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチルなどの溶媒または混合溶媒に溶解したのち、適当な塩基存在下で加熱することにより式 (1 9) で表わされる化合物が得られる。例えば、式 (1 8) で表わされる化合物として1-メチルヒダントインを用いると、式 (1 9) で表わされる化合物として5-(6-ヒドロキシ-2-ナフチルメチレン)-1-メチルヒダントインが得られる。得られた化合物はDMF、アセトンなどの有機溶媒中、適当な塩基存在
- 25

下、置換のハロゲン化アルキルと反応させることにより、対応する R<sub>11</sub> および R<sub>26</sub> に置換基を有するアルキル基が導入された化合物（式（20））を製造することができる。例えば、置換のハロゲン化アルキルに臭化酢酸メチルを当量用いると、1-メチル-3-メトキシカルボニルメチル 5-（6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチルメチレン）ヒダントイン（式（20））が得られる。上記の方法は例であり、その他の既知の方法を用いることもできる。

このようにして製造される一般式（1）または（2）で表わされるナフタレン誘導体およびその塩化合物あるいはそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬は、通常、哺乳類（ヒト患者を含む）に対し、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、シロップ剤等の経口投与剤、直腸投与剤、あるいは注射剤として投与することができる。また、本発明化合物は1個の治療剤として、あるいは他の治療剤との混合物として投与することができる。それらは単体で投与しても良いが、一般的には医薬組成物の形態で投与する。それらの製剤は薬理学的、製剤学的に許容し得る添加物を加え、常法により製造することができる。すなわち、経口剤には、通常  
15 の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、コーティング剤等の添加剤を用いることができる。経口用液剤は、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシル等の形態であっても良く、あるいは使用前水または他の適当な溶媒で調製するドライシロップとして供されても良い。前記の液剤は、懸濁化剤、香料、希釈剤あるいは乳化剤のような通常の添加剤を含有できる。直腸内投与する場合は、坐剤として投与することができる。坐剤は、カカオ脂、ラウリン脂、マクロゴール、グリセロゼラチン、ウィテップゾール、ステアリン酸ナトリウム  
20 またはそれらの混合物など、適当な物質を基剤とし、必要に応じて乳化剤、懸濁化剤、保存剤等を加えることができる。注射剤は、水性あるいは用時溶解型剤形を構成し得る注射用蒸留水、生理食塩水、5%ブドウ糖溶液、プロピレングリコール等の溶解剤ないし溶解補助剤、pH調節剤、等張化剤、安定化剤等の製剤成分が使用される。  
25

上記組成物で用いられる賦形剤等の具体例を以下に挙げる。

賦形剤：リン酸水素カルシウム、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミニウム・マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、炭

酸カルシウム、炭酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、無水ケイ酸、アビセル、各種デンプン、デキストリン、カルボキシメチルスターチ（CMS）、乳糖等。

結合剤：エチルセルロース（EC）、カルボキシメチルセルロースNa（CMC-Na）、低置換ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース（MC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、各種デンプン、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン（PVP）等。

崩壊剤：合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、CMC-Na、CMC、アビセル、L-HPC、HPMC、MC、各種デンプン、CMS、ヒドロキシプロピルスターチ（CPS）等。

固化防止剤：軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム等。

滑沢剤：合成ケイ酸アルミニウム、無水ケイ酸、タルク、アビセル等。

矯味剤：マンニトール、クエン酸、クエン酸Na、砂糖等。

15 乳化剤：ゼラチン、クエン酸、クエン酸Na、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、マクロゴール（PEG）、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、プロピレングリコール、ラウリル硫酸Na、リン脂質等。

安定化剤：亜硫酸水素ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、PEG、20 プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、プロピレングリコール、ラウリル硫酸Na、各種天然・合成シクロデキストリン、リン脂質等。

吸収促進剤：ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、PEG、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、プロピレングリコール、ラウリル硫酸Na、各種天然・合成シクロデキストリン、中鎖25 脂肪酸トリグリセリド等。

溶解補助剤：エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、PEG、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、プロピレングリコール、ラウリル硫酸Na、各種天然・合成シクロデキス

トリン等。

懸濁化剤：CMC-Na、HPMC、MC、HPC、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、プロピレングリコール、ラウリル硫酸Na等。

被覆剤：EC、ケイ酸マグネシウム、タルク、酸化チタン、炭酸カルシウム、ト

- 5 リアセチン、カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC）、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、HPMC、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、MC、HPC、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリアクリル酸Na、各種アクリル酸あるいはメタクリル酸誘導体のコポリマー、ポリグリコール酸Na等。

- 10 着色剤：酸化チタン、タール色素、カラメル等。

本発明化合物をヒトに投与する場合の投与量は、患者の年齢、症状等により異なるが、通常成人の場合、経口剤あるいは直腸内投与剤で1mg～1000mg／人／日程度、注射剤で0.1～500mg／人／日程度である。しかし、これらの数値はあくまでも例示であり、投与量は患者の症状等種々の条件によって適

- 15 宜増減される。

発明を実施するための最良の形態

次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの例によって限定されるものではない。

#### 実施例1

- 20 2-（6-ヒドロキシ-2-ナフチル）-6-メチルピリミジン-4-オール（化合物1）の製造

- 金属ナトリウム（1.8g）を無水メタノール（100ml）に溶解してナトリウムメトキシドのメタノール溶液を調製したのち、2-アミジノ-6-ナフトール・メタンスルホン酸塩（10g）およびアセト酢酸エチル（5ml）を加え、  
25 室温で一昼夜攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液で中和したのち、エタノール（200ml）を加えて10分間攪拌し、析出した固体をろ取し、化合物1を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ=2.30 (3H, s)、6.19 (1H, s)、7.16-7.20 (2H, m)、7.79 (1H, d, J=8.6Hz)、

7. 89 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 12 (1H, dd, J=1. 7, 8. 9Hz)、8. 64 (1H, s)

FABMS (m/z) : 253 (M+1) +

## 実施例 2

エチル 4-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-5-ピリ

### 5 ミジンカルボキシラート (化合物 2) の製造

金属ナトリウム (8. 9. 7 mg) を無水エタノール (50 ml) に溶解してナトリウムエトキシドのエタノール溶液を調製したのち、2-アミジノ-6-ナフトール・メタンスルホン酸塩 (5 g) およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル (3. 9 ml) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液で中和したのち、エタノール (200 ml) を加えて10分間攪拌し、析出した固体をろ取し、化合物 2 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ = 1. 30 (3H, t, J=6. 9Hz)、4. 27 (2H, dd, J=6. 9, 14. 2Hz)、7. 10-7. 33 (2H, m)、  
7. 82 (1H, d, J=8. 9Hz)、7. 93 (1H, d, J=9. 9Hz)、8. 14 (1H, dd, J=1. 7, 8. 9Hz)、  
15 8. 66 (1H, s)、8. 75 (1H, s)、10. 23 (1H, s)、13. 12 (1H, br)

FABMS (m/z) : 311 (M+1) +。

## 実施例 3

6-アミノ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)ピリミジン-4-オール (化合物 3) の製造

20 金属ナトリウム (730 mg) を無水メタノール (70 ml) に溶解してナトリウムメトキシドのメタノール溶液を調製したのち、2-アミジノ-6-ナフトール・メタンスルホン酸塩 (2. 8 g) およびシアノ酢酸エチル (1. 2 g) を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール-酢酸) で精製して、化合物 3 を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O/TMS) :

δ = 5. 20 (1H, d, J=1. 3Hz)、7. 23-7. 27 (2H, m)、7. 85 (1H, d, J=8. 9Hz)、  
7. 94 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 14 (1H, dd, J=1. 7, 8. 9Hz)、8. 66 (1H, s)

FABMS (m/z) : 254 (M+1) +

## 実施例 4

2- [6- (2-アミノエトキシ) -2-ナフチル] -6-メチルピリミジン  
-4-オール・塩酸塩 (化合物4) の製造

- 2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -6-メチルピリミジン-4-オール  
(4 g) をDMF (20 ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (2.9 g)、ヨウ  
5 化カリウム (133 mg)、およびN- (t-ブトキシカルボニル) -2-塩化  
エチルアミン (2.8 g) を加えて80℃で7時間攪拌した。反応液を減圧下で  
濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム) で精製し、2- {6- [2-  
(N-t-ブトキシカルボニルアミノ) エトキシ] -2-ナフチル} -6-メチ  
ルピリミジン-4-オールを得た。得られた生成物をDMF (6 ml) に溶解し、  
10 4規定塩酸-ジオキサン溶液 (30 ml) を加えて室温で4時間攪拌した。反応  
液にエーテル (300 ml) およびアセトン (300 ml) を加えて、析出した  
固体をろ取して、化合物4を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O/TMS) :

- δ = 2.57 (3H, s)、3.31-3.35 (2H, m)、4.78 (2H, t, J=5.3Hz)、6.85 (1H, s)、  
15 7.20 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz)、7.23 (1H, d, J=2.0Hz)、7.82 (1H, d, J=8.9Hz)、  
7.98 (1H, d, J=8.6Hz)、8.37 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.89 (1H, s)

FABMS (m/z) : 296 (M+1) +

#### 実施例5

- 2- [6- (2-N, N-ジメチルアミノエトキシ) -2-ナフチル] -6-  
20 メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩 (化合物5) の製造

- 2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -6-メチルピリミジン-4-オール  
(500 mg) および無水炭酸カリウム (410 mg) をDMF (10 ml) に  
懸濁し、室温下で2-クロロ-N, N-ジメチルエチルアミン・塩酸塩 (250  
mg) およびトリエチルアミン (0.25 ml) のDMF (3 ml) 溶液を滴下  
25 したのち、ヨウ化カリウム (10 mg) を加え、80℃で8時間攪拌した。反応  
液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸  
水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム  
で乾燥し、減圧下で濃縮したのち、残留物を0.01規定塩酸水溶液に溶解後、  
凍結乾燥して、化合物5を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ = 2.28 (6H, s)、2.47 (3H, s)、2.69 (2H, t, J=5.9Hz)、4.59 (2H, t, J=5.9Hz)、  
6.70 (1H, s)、7.11-7.20 (2H, m)、7.77 (1H, d, J=8.6Hz)、  
7.94 (1H, d, J=8.6Hz)、8.37 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.82 (1H, s)、  
9.99 (1H, brs)

5

FABMS (m/z) : 324 (M+1)<sup>+</sup>

#### 実施例 6

2-N, N-ジメチル- { 2- [ 6- ( 2-N, N-ジメチルアミノエトキシ) - 2-ナフチル ] - 6-メチルピリミジン-4-オキシ } エチルアミン・

#### 10 二塩酸塩 (化合物 6) の製造

2- ( 6-ヒドロキシ-2-ナフチル ) - 6-メチルピリミジン-4-オール  
( 500 mg ) および無水炭酸カリウム ( 1.4 g ) を DMF ( 10 ml ) に懸濁し、室温下で 2-クロロ-N, N-ジメチルエチルアミン・塩酸塩 ( 856 mg ) およびトリエチルアミン ( 0.83 ml ) の DMF ( 3 ml ) 溶液を滴下したのち、ヨウ化カリウム ( 10 mg ) を加え、80℃で4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を 0.01 規定塩酸水溶液に溶解後、凍結乾燥して、化合物 6 を得た。

#### 20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O/TMS) :

δ = 2.24 (6H, s)、2.25 (6H, s)、2.45 (3H, s)、2.67-2.74 (4H, m)、  
4.20 (2H, t, J=5.9Hz)、4.59 (2H, t, J=5.9Hz)、6.71 (1H, s)、  
7.21 (1H, dd, J=2.3, 6.6Hz)、7.40 (1H, d, J=2.3Hz)、7.90 (1H, d, J=8.9Hz)、  
7.97 (1H, d, J=8.3Hz)、8.44 (1H, dd, J=1.7, 8.3Hz)、8.87 (1H, s)

#### 25 FABMS (m/z) : 395 (M+1)<sup>+</sup>

#### 実施例 7

2- [ 6- ( 3-アミノプロポキシ ) - 2-ナフチル ] - 6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩 (化合物 7) の製造

2- ( 6-ヒドロキシ-2-ナフチル ) - 6-メチルピリミジン-4-オール

(500 mg) および無水炭酸カリウム (410 mg) を DMF (10 ml) に懸濁し、室温下で N-(t-ブトキシカルボニル)-3-塩化プロピルアミン (345 mg) の DMF (3 ml) 溶液を滴下したのち、ヨウ化カリウム (10 mg) を加え、80℃で19時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム) で精製した。得られた黄色油状物質に1規定塩酸-酢酸溶液 (15 ml) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液にエーテルを加えて析出した黄色固体をろ取り、化合物7を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O/TMS) :

$\delta$  = 2.12-2.22 (2H, m)、2.58 (3H, s)、3.00 (2H, t, J=7.3Hz)、  
4.66 (2H, t, J=6.3Hz)、6.90 (1H, s)、7.19-7.25 (2H, m)、  
7.83 (1H, d, J=8.9Hz)、7.99 (1H, d, J=8.9Hz)、  
8.37 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.92 (1H, s)

15 FABMS (m/z) : 310 (M+1) +

#### 実施例 8

6-メチル-2-[6-(3-N-メチルアミノプロポキシ)-2-ナフチル]ピリミジン-4-オール・塩酸塩 (化合物8) の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (500 mg) および無水炭酸カリウム (547 mg) を DMF (10 ml) に懸濁し、室温下で N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチル-3-塩化プロピルアミン (370 mg) の DMF (3 ml) 溶液を滴下したのち、ヨウ化カリウム (10 mg) を加え、80℃で8時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム) で精製した。得られた褐色油状物質に4規定塩酸-ジオキサン溶液 (3.5 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、析出した固体をろ取して、化合物8を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O/TMS) :



$\delta$  = 2.14-2.19 (2H, m)、2.55 (3H, s)、2.58 (3H, s)、3.09 (2H, t,  $J=7.3$ Hz)、  
 4.64 (2H, t,  $J=6.3$ Hz)、6.84 (1H, s)、7.17-7.22 (2H, m)、  
 7.82 (1H, d,  $J=8.9$ Hz)、7.98 (1H, d,  $J=8.9$ Hz)、  
 8.37 (1H, dd,  $J=1.7, 8.9$ Hz)、8.89 (1H, s)。

5 FABMS ( $m/z$ ) : 324 ( $M+1$ ) +

#### 実施例9

2-[6-(6-アミノヘキシルオキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩 (化合物9) の製造

- 2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール  
 10 (1 g) および無水炭酸カリウム (828 mg) をDMF (15 ml) に懸濁し、  
 室温下でN-(t-ブトキシカルボニル)-6-臭化ヘキシルアミン (1.1 g) のDMF (5 ml) 溶液を滴下したのち、ヨウ化カリウム (20 mg) を加え、80℃で5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無  
 15 水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、無色油状物質を得た。得られた油状物質に4規定塩酸-ジオキサン溶液 (20 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液にエーテルを加え、析出した固体をろ取して化合物9を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , D $_2$ O/TMS) :

- 20  $\delta$  = 1.43-1.44 (4H, m)、1.56-1.66 (2H, m)、1.79-1.84 (2H, m)、2.58 (3H, s)、  
 2.79 (2H, t,  $J=7.3$ Hz)、4.57 (2H, t,  $J=6.3$ Hz)、6.91 (1H, s)、7.20-  
 7.24 (3H, m)、7.85 (1H, d,  $J=8.9$ Hz)、7.98 (1H, d,  $J=8.9$ Hz)、  
 8.32 (1H, dd,  $J=1.7, 8.6$ Hz)、8.87 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 352 ( $M+1$ ) +

#### 25 実施例10

2-[6-(2-N, N-ジエチルアミノエトキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩 (化合物10) の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール  
 (756 mg) および無水炭酸カリウム (621 mg) をDMF (10 ml) に

懸濁し、室温下で2-クロロ-N, N-ジエチルエチルアミン・塩酸塩 (464 mg) のDMF (3 ml) 溶液を滴下したのち、ヨウ化カリウム (20 mg) を加え、80℃で4時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製した。得られた淡黄色油状物質をアセトンに溶解し、少量の塩酸を滴下し、エーテルより固化させて、化合物10を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ = 1.29 (6H, t, J=6.9Hz) 、2.54 (3H, s) 、3.21-3.26 (4H, m) 、3.57-3.59 (2H, m) 、  
4.94-4.96 (2H, m) 、6.84 (1H, s) 、7.18-7.22 (2H, m) 、7.80 (1H, d, J=8.9Hz) 、  
7.97 (1H, d, J=8.9Hz) 、8.39 (1H, d, J=8.9Hz) 、8.91 (1H, s) 、  
11.00 (1H, brs)

FABMS (m/z) : 352 (M+1) +

#### 実施例11

2-[6-(2-N, N-ジベンジルアミノエトキシ)-2-ナフチル]-6-  
15 -メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩 (化合物11) の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (756 mg) および無水炭酸カリウム (621 mg) をDMF (10 ml) に懸濁し、室温下で2-クロロ-N, N-ジベンジルエチルアミン・塩酸塩 (799 mg) のDMF (3 ml) 溶液を滴下したのち、ヨウ化カリウム (20 mg) を加え、80℃で5時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム) で精製した。得られた褐色油状物質をアセトンに溶解し、少量の塩酸を滴下し、エーテルより固化させて、化合物11を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ = 2.56 (3H, s) 、3.51 (2H, m) 、4.47 (4H, s) 、4.93 (2H, m) 、6.84 (1H, s) 、  
7.20-7.25 (2H, m) 、7.42-7.45 (6H, m) 、7.76-7.82 (5H, m) 、  
7.97 (1H, d, J=8.6Hz) 、8.31 (1H, d, J=8.6Hz) 、8.91 (1H, s) 、  
11.93 (1H, brs)

FABMS (m/z) : 476 (M+1) +

## 実施例 1 2

メチル 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (化合物 1 2) の製造

- 2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -6-メチルピリミジン-4-オール  
5 (1. 5 g) および無水炭酸カリウム (1. 2 g) を DMF (30 ml) に懸濁し、室温下で臭化酢酸メチル (0. 55 ml) を加え二昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-精製水で分配したのち、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製し、化合物 1 2 を得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta$  = 2. 51 (3H, s)、3. 74 (3H, s)、5. 10 (2H, s)、6. 84 (1H, s)、  
7. 15 (1H, dd,  $J$  = 2. 3, 8. 6 Hz)、7. 18 (1H, s)、7. 78 (1H, d,  $J$  = 8. 6 Hz)、  
7. 91 (1H, d,  $J$  = 8. 6 Hz)、8. 28 (1H, dd,  $J$  = 1. 6, 8. 6 Hz)、8. 74 (1H, s)、  
10. 02 (1H, s)

- 15 FABMS ( $m/z$ ) : 325 ( $M+1$ ) +

## 実施例 1 3

メチル 2- (6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチル) -6-メチル-4-ピリミジニルオキシアセタート (化合物 1 3) の製造

- 2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -6-メチルピリミジン-4-オール  
20 (1. 5 g) および無水炭酸カリウム (1. 2 g) を DMF (30 ml) に懸濁し、室温下で臭化酢酸メチル (0. 55 ml) を加え二昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-精製水で分配したのち、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製し、化合物 1 3 を得た。

- 25  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta$  = 2. 51 (3H, s)、3. 74 (6H, s)、4. 97 (2H, s)、5. 12 (2H, s)、6. 86 (1H, s)、  
7. 29 (1H, d,  $J$  = 8. 9 Hz)、7. 36 (1H, s)、7. 90 (1H, d,  $J$  = 8. 9 Hz)、  
8. 01 (1H, d,  $J$  = 8. 9 Hz)、8. 35 (1H, d,  $J$  = 8. 9 Hz)、8. 80 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 397 ( $M+1$ ) +

## 実施例 1 4

6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸 (化合物 1 4) の製造

- メチル 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (2. 8 g) をメタノール (20 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (42 ml) を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、塩酸で中和し、析出した固体をろ取り、化合物 1 4 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

- $\delta$  = 2. 55 (3H, s)、5. 06 (2H, s)、6. 91 (1H, s)、7. 18-7. 22 (2H, m)、  
10 7. 79 (1H, d,  $J$ =8. 6Hz)、7. 92 (1H, d,  $J$ =8. 6Hz)、8. 31 (1H, dd,  $J$ =1. 3, 8. 6Hz)、  
8. 84 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 311 ( $M+1$ ) +

## 実施例 1 5

- ナトリウム 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (化合物 1 5) の製造

6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸 (12. 4 g) を室温下で1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (38 ml) に溶解した。反応液をろ過後、ろ液を凍結乾燥し、化合物 1 5 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

- $\delta$  = 2. 44 (3H, s)、4. 68 (2H, s)、6. 61 (1H, s)、7. 10-7. 15 (2H, m)、  
20 7. 62 (1H, d,  $J$ =8. 9Hz)、7. 80 (1H, d,  $J$ =8. 9Hz)、8. 28 (1H, d,  $J$ =8. 6Hz)、  
8. 72 (1H, s)、11. 84 (1H, br)

FABMS ( $m/z$ ) : 331 ( $M-1$ ) -

## 実施例 1 6

- 25 カリウム 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (化合物 1 6) の製造

6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸 (4 g) をエタノール (48 ml) に加温して溶解した後、水酸化カリウム (720 mg) の水 (5 ml) 溶液を加えて攪拌し、析出した固体をろ取して

エタノール（12 ml）で洗浄し、化合物16を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ = 2.44 (3H, s)、4.68 (2H, s)、6.61 (1H, s)、7.11-7.16 (2H, m)、  
7.58 (1H, d, J=8.6Hz)、7.76 (1H, d, J=8.9Hz)、8.26 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、  
8.71 (1H, s)、12.55 (1H, br)

5

E.A.B.M.S. (m/z) : 347 (M-1) -

#### 実施例 17

6-(4-ヒドロキシスルホニルオキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸（化合物17）の製造

- 10 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸（5 g）をDMF-ピリジン（1:1）混合溶媒（60 ml）に溶解し、三酸化イオウ・DMF錯塩（9.9 g）を加えて室温で4日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、氷冷下で10%アンモニア水溶液（100 ml）を加えて凍結乾燥した。残留物にメタノール（400 ml）を加えて室温で30分間
- 15 攪拌したのち、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をエーテル（400 ml）で洗浄したのち、メタノール（200 ml）およびエーテル（200 ml）でさらに4回洗浄して、化合物17を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ = 2.48 (3H, s)、4.71 (2H, s)、6.69 (1H, s)、7.40 (1H, dd, J=2.0, 8.9Hz)、  
7.71 (1H, d, J=2.0Hz)、7.89 (1H, d, J=8.9Hz)、7.98 (1H, d, J=8.9Hz)、  
8.40 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.84 (1H, s)

20

F.A.B.M.S. (m/z) : 391 (M+1) +

#### 実施例 18

- 2-{6-[2-(2-イミダゾリニル)アミノエトキシ]-2-ナフチル}-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩（化合物18）の製造

25

2-[6-(2-アミノエトキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩（200 mg）をピリジン（5 ml）に溶解し、2-(2-イミダゾリニル)スルホン酸（117 mg）の水（10 ml）溶液を加え、室温で二昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、氷冷下で残留物に精製水

(10 ml) を加えて1時間攪拌した。反応液をろ過したのち、ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、氷冷下で1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、少量のメタノールに溶解し、塩酸 (0.3 ml) およびアセトン (70 ml) を加えて一昼夜攪拌した。析出した黄色固体をろ取したのち、アセ

5 トンで洗浄して、化合物18を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta$  = 2.57 (3H, s)、3.57 (4H, s)、3.69-3.72 (2H, m)、4.68 (2H, t,  $J$ =5.0Hz)、  
6.84 (1H, s)、7.19-7.23 (2H, m)、7.81 (1H, d,  $J$ =8.6Hz)、  
7.96 (1H, d,  $J$ =8.6Hz)、8.37 (1H, dd,  $J$ =1.7, 8.9Hz)、  
10 8.67 (1H, t,  $J$ =5.6Hz)、8.91 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 364 ( $M+1$ ) +

#### 実施例19

2-[6-(2-N, N-ジアリルアミノエトキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩 (化合物19) の製造

15 2-[6-(2-アミノエトキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩 (330 mg) のDMF (5 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.28 ml) および臭化アリル (0.26 ml) を加え、60℃で5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルー5%炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、酢酸エチル層を無

20 水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製した。得られた無色油状物質を、少量の塩酸存在下でエーテルより固化させて、化合物19を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta$  = 2.54 (3H, s)、3.58 (2H, m)、3.88-3.91 (4H, m)、4.97 (2H, m)、  
25 5.53-5.64 (4H, m)、6.00-6.15 (2H, m)、6.85 (1H, s)、7.16-7.20 (2H, m)、  
7.80 (1H, d,  $J$ =8.6Hz)、7.96 (1H, d,  $J$ =8.6Hz)、8.83 (1H, d,  $J$ =8.6Hz)、  
8.88 (1H, s)、11.04 (1H, brs)

FABMS ( $m/z$ ) : 376 ( $M+1$ ) +

#### 実施例20

エチル 5- [6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-  
 ナフチルオキシメチル] -2-フランカルボキシラート (化合物20) の製造  
 2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -6-メチルピリミジン-4-オール  
 (500 mg) および無水炭酸カリウム (410 mg) をDMF (10 ml) に  
 5 懸濁し、室温下でエチル 5-塩化メチル-2-フランカルボキシラート (36  
 0 mg) のDMF (3 ml) 溶液を滴下したのち、ヨウ化カリウム (10 mg)  
 を加え、80℃で8時間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残  
 留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水  
 で洗浄後、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したの  
 10 ち、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製した。得られた生成  
 物をエーテルより固化させ、化合物20を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O/TMS) :

δ = 1.28 (3H, t, J=7.3Hz)、2.49 (3H, s)、4.29 (2H, dd, J=7.3, 14.2Hz)、  
 5.65 (2H, s)、6.78 (1H, s)、6.85 (1H, d, J=3.3Hz)、7.14-7.20 (2H, m)、  
 15 7.30 (1H, d, J=3.3Hz)、7.79 (1H, d, J=8.9Hz)、7.98 (1H, d, J=8.9Hz)、  
 8.42 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.87 (1H, s)

FABMS (m/z) : 405 (M+1) +

## 実施例21

2-ヒドロキシ-6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -  
 20 1-ナフチルアセトアミド (化合物21) の製造

T. Nakayamaらの方法 (WO 9620917) に従い合成した、  
 6-アミジノ-2-ヒドロキシ-1-ナフチルアセトアミド・塩酸塩 (1.6  
 g) およびアセト酢酸エチル (920 mg) を、金属ナトリウム (430 mg)  
 の無水メタノール (40 ml) 溶液に加えて、室温で4時間攪拌した。反応液に  
 25 精製水を加えたのち、希塩酸水溶液で中和し、析出した固体をろ取して、化合物  
 21を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ = 2.39 (3H, s)、3.95 (2H, s)、6.27 (1H, s)、7.10 (1H, br)、  
 7.36 (1H, d, J=8.6Hz)、7.49 (1H, br)、7.90 (1H, d, J=8.9Hz)、

8. 03 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 22 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 73 (1H, s)

F A B M S (m/z) : 3 1 0 (M+1) +

## 実施例 2 2

2- (2-N, N-ジメチルアミノエトキシ) -6- (4-ヒドロキシ-6-  
5 メチルー2-ピリミジニル) -1-ナフチルアセトアミド (化合物 2 2) の製造  
化合物 2 1 (5. 0 0 m g) を DMF (2 5 m l) に溶解し、6 0 %水素化ナト  
リウム (6 0 m g) を加え、室温で 3 0 分間攪拌したのち、2-クロロ-N, N  
-ジメチルエチルアミン・塩酸塩 (2 3 3 m g) を加え、8 0 °C で 8 時間攪拌し  
10 で乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノー  
ル) で精製して、化合物 2 2 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O/TMS) :

δ = 2. 26 (6H, s)、2. 48 (3H, s)、2. 71 (2H, t, J=5. 6Hz)、3. 87 (2H, s)、  
4. 59 (2H, t, J=5. 6Hz)、6. 69 (1H, s)、7. 25 (1H, d, J=8. 9Hz)、  
15 7. 88 (1H, d, J=8. 9Hz)、7. 95 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 40 (1H, d, J=8. 9Hz)、  
8. 82 (1H, s)

F A B M S (m/z) : 3 8 1 (M+1) +

## 実施例 2 3

エチル 1-カルバモイルメチルー6- (4-ヒドロキシ-6-メチルー2-  
20 ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (化合物 2 3) の製造  
2-ヒドロキシ-6- (4-ヒドロキシ-6-メチルー2-ピリミジニル) -  
1-ナフチルアセトアミド (1. 5 g) を DMF (4 0 m l) に溶解し、無水炭  
酸カリウム (2 g) および臭化酢酸エチル (8 0 8 m g) を加え、室温で一昼夜  
攪拌した。反応液を酢酸エチルー精製水で分配し、酢酸エチル層を無水硫酸ナト  
25 リウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム-メ  
タノール) で精製して、化合物 2 3 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O/TMS) :

δ = 1. 19 (3H, t, J=6. 9Hz)、2. 51 (3H, s)、3. 86 (2H, s)、  
4. 19 (2H, dd, J=6. 9, 14. 8Hz)、5. 07 (2H, s)、6. 84 (1H, s)、



7. 24 (1H, d, J=8. 9Hz)、7. 83 (1H, d, J=8. 9Hz)、7. 94 (1H, d, J=8. 9Hz)、

8. 32 (1H, dd, J=1. 7, 8. 9Hz)、8. 76 (1H, s)、10. 15 (1H, br)

F A B M S (m/z) : 3 9 6 (M+1) +

#### 実施例 2 4

- 5 1-カルバモイルメチルー6-(4-ヒドロキシ-6-メチルー2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸 (化合物 2 4) の製造

エチル 1-カルバモイルメチルー6-(4-ヒドロキシ-6-メチルー2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (2 5 0 m g) をメタノール (5 m l) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1. 9 m l) を加え、室  
10 温で1. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を5 %クエン酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、化合物 2 4 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O/TMS) :

δ =2. 50 (3H, s)、3. 87 (2H, s)、5. 00 (2H, s)、6. 80 (1H, s)、

15 7. 25 (1H, d, J=8. 9Hz)、7. 85 (1H, d, J=8. 9Hz)、7. 94 (1H, d, J=8. 9Hz)、

8. 34 (1H, dd, J=1. 7, 8. 9Hz)、8. 78 (1H, d, J=1. 7Hz)

F A B M S (m/z) : 3 6 8 (M+1) +

#### 実施例 2 5

- 20 2-(6-アリルオキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (化合物 2 5) の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (2 g) をDMF (2 0 m l) に溶解したのち、無水炭酸カリウム (3. 3 g) および臭化アリル (9 6 0 m g) を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液を酢酸エチルー精製水で分配したのち、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、  
25 減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、化合物 2 5 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ =2. 48 (3H, s)、5. 05 (2H, d, J=5. 3Hz)、5. 31 (1H, dd, J=1. 7, 10. 2Hz)、

5. 48 (1H, dd, J=1. 7, 17. 2Hz)、6. 15 (1H, m)、6. 72 (1H, s)、

7. 12-7. 16 (2H, m)、7. 78 (1H, d, J=8. 9Hz)、7. 95 (1H, d, J=8. 6Hz)、

8. 38 (1H, dd, J=1. 7, 8. 6Hz)、8. 83 (1H, s)、9. 99 (1H, br)

FABMS (m/z) : 293 (M+1) +

#### 実施例 26

- 5 2- (6-ベンジルオキシ-2-ナフチル) -6-メチルピリミジン-4-オール (化合物 26) の製造.

2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -6-メチルピリミジン-4-オール (500 mg) および無水炭酸カリウム (1. 4 g) を DMF (10 ml) に溶解し、室温下で臭化ベンジル (342 mg) を滴下したのち、ヨウ化カリウム (10 mg) を加え、80℃で4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラム (クロロホルム) で精製して、化合物 26 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

- 15 δ=2. 55 (3H, s)、5. 64 (2H, s)、6. 90 (1H, s)、7. 18-7. 22 (2H, m)、  
7. 36-7. 57 (5H, m)、7. 82 (1H, d, J=8. 9Hz)、7. 97 (1H, d, J=8. 9Hz)、  
8. 38 (1H, dd, J=1. 7, 8. 9Hz)、8. 90 (1H, s)

FABMS (m/z) : 343 (M+1) +

#### 実施例 27

- 20 N, N-ジメチル- [6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシ] アセトアミド (化合物 27) の製造

2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -6-メチルピリミジン-4-オール (500 mg) および無水炭酸カリウム (410 mg) を DMF (10 ml) に懸濁し、室温下で臭化 N, N-ジメチルアセトアミド (330 mg) を加え、80℃で4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、クロロホルム-精製水で分配した。クロロホルム層を1規定塩酸水溶液で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をメタノールより固化させて、化合物 27 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

$\delta$  = 2.59 (3H, s)、2.89 (3H, s)、3.13 (3H, s)、5.31 (2H, s)、6.98 (1H, s)、  
 7.20-7.23 (2H, m)、7.82 (1H, d, J=8.9Hz)、7.92 (1H, d, J=8.6Hz)、  
 8.26 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.81 (1H, s)

FABMS (m/z) : 338 (M+1) +

## 5 実施例 28

N,N-ジメチル- [2- (6-N, N-ジメチルアミノカルボニルメトキシ-2-ナフチル)-6-メチル-4-ピリミジニルオキシ] アセトアミド (化合物 28) の製造

実施例 27 で得られた 1 規定塩酸洗浄液を氷冷下で静置し、析出した固体をろ

## 10 取して化合物 28 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O/TMS) :

$\delta$  = 2.49 (3H, s)、3.08 (12H, s)、4.91 (2H, s)、5.18 (2H, s)、6.72 (1H, s)、  
 7.26 (1H, dd, J=2.6, 8.9Hz)、7.33 (1H, d, J=2.6Hz)、7.84 (1H, d, J=8.6Hz)、  
 7.94 (1H, d, J=8.9Hz)、8.35 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.76 (1H, s)

## 15 FABMS (m/z) : 423 (M+1) +

## 実施例 29

2- (2-t-ブトキシカルボニルアミノエトキシ)-6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-ナフチルアセトアミド (化合物 29) の製造

## 20 化合物 21 (2 g) を DMF (50 ml) に溶解したのち、無水炭酸カリウム (2.7 g) および N- (t-ブトキシカルボニル)-2-塩化エチルアミン (1.4 g) を加え、50 °C で 3 日間攪拌した。反応液を酢酸エチル-精製水で分配し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製して、化合物 29 を得た。

## 25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O/TMS) :

$\delta$  = 1.38 (9H, s)、2.48 (3H, s)、3.41-3.43 (2H, m)、3.88 (2H, s)、  
 4.50 (2H, t, J=5.6Hz)、6.68 (1H, s)、7.25 (1H, d, J=8.9Hz)、  
 7.93 (2H, t, J=9.9Hz)、8.41 (1H, d, J=8.9Hz)、8.85 (1H, s)

FABMS (m/z) : 453 (M+1) +

## 実施例 3 0

2 - (2 - アミノエトキシ) - 6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 1 - ナフチルアセトアミド・塩酸塩 (化合物 3 0) の製造

化合物 2 9 (3 0 0 m g) に 1 規定塩酸 - 酢酸溶液 (4 . 5 m l) を加え、室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、析出した固体をろ取して、化合物 3 0 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , D $_2$ O/TMS) :

$\delta$  = 2. 61 (3H, s)、3. 34-3. 37 (2H, m)、3. 89 (2H, s)、4. 82 (2H, t,  $J$ =5. 0Hz)、

6. 93 (1H, s)、7. 36 (1H, d,  $J$ =8. 9Hz)、7. 93 (1H, d,  $J$ =8. 9Hz)、

8. 00 (1H, d,  $J$ =8. 9Hz)、8. 39 (1H, dd,  $J$ =1. 7, 8. 9Hz)、8. 92 (1H, d,  $J$ =1. 3Hz)

F A B M S (m/z) : 3 5 3 (M+1) +

## 実施例 3 1

エチル 3 - {2 - [6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシ] エチル} アミノ - 3 - オキソプロピオナート (化合物 3 1) の製造

2 - [6 - (2 - アミノエトキシ) - 2 - ナフチル] - 6 - メチルピリミジン - 4 - オール・塩酸塩 (8 0 0 m g) およびマロン酸モノエチル (3 9 0 m g) のピリジン (1 0 m l) 溶液に、DCC (6 0 0 m g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム - メタノール) で精製した。生成物をエーテルより固化させて、化合物 3 1 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta$  = 1. 15 (3H, t,  $J$ =6. 9Hz)、2. 54 (3H, s)、3. 25 (2H, s)、

3. 56 (2H, dd,  $J$ =5. 9, 10. 6Hz)、4. 05 (2H, dd,  $J$ =6. 9, 14. 2Hz)、

4. 57 (2H, t,  $J$ =5. 6Hz)、6. 82 (1H, s)、7. 16 (1H, d,  $J$ =2. 3Hz)、

7. 20 (1H, d,  $J$ =2. 3Hz)、7. 81 (1H, d,  $J$ =8. 9Hz)、7. 97 (1H, d,  $J$ =8. 9Hz)、

8. 37 (1H, dd,  $J$ =1. 7, 7. 3Hz)、8. 45 (1H, t,  $J$ =5. 3Hz)、8. 90 (1H, s)

F A B M S (m/z) : 4 1 0 (M+1) +

## 実施例 3 2

N- {2- [6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシ] エチル} アミノ酢酸・塩酸塩 (化合物32) の製造

- 2-塩化エチルアミン・塩酸塩 (2.3 g) をクロロホルム (10 ml) に懸濁し、氷冷下でトリエチルアミン (3.1 ml) および臭化酢酸 t-ブチル (2.7 ml) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液をクロロホルム-精製水で分配し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、t-ブチル N- (2-塩化エチル) アミノアセタート (2.4 g) を得た。得られた前記化合物をクロロホルムに溶解後、二炭酸ジ- t-ブチル (2.4 g) を滴下し、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、精製水で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下で濃縮して、t-ブチル N- (t-ブトキシカルボニル) -N- (2-塩化エチル) アミノアセタート (3.1 g) を得た。得られたt-ブチル N- (t-ブトキシカルボニル) -N- (2-塩化エチル) アミノアセタート (1.2 g) を、2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -6-メチルピリミジン-4-オール (1.0 g) および無水炭酸カリウム (883 mg) のDMF (10 ml) 懸濁液に加え、80℃で8時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラム (クロロホルム) で精製して、t-ブチル N-t-ブトキシカルボニル-2- [6- (6-メチル-4-ヒドロキシ-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシ] エチルアミノアセタート (1.0 g) を得た。さらに得られたt-ブチル N-t-ブトキシカルボニル-2- [6- (6-メチル-4-ヒドロキシ-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシ] エチルアミノアセタート (990 mg) を4規定塩酸-ジオキサン溶液 (2.4 ml) に溶解し、室温で5時間攪拌した。析出した粗生成物をろ取し、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール-酢酸) で精製して、化合物32を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ = 2.52 (3H, s)、3.48 (2H, m)、3.96 (2H, m)、4.87 (2H, m)、6.77 (1H, s)、  
7.18-7.23 (2H, m)、7.77 (1H, d, J=8.9Hz)、7.96-7.98 (2H, m)、

8. 39 (1H, dd, J=1. 7, 8. 9Hz)、8. 89 (1H, s)、9. 76 (1H, brs)

F A B M S (m/z) : 3 5 4 (M+1) +。

### 実施例 3 3

2- (6-カルボキシメトキシ-2-ナフチル)-6-メチル-4-ピリミジ  
5 ニルオキシ酢酸 (化合物 3 3) の製造

メチル 2- (6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチル)-6-メチ  
ル-4-ピリミジニルオキシアセタート (5 1 2 m g) をメタノール (1 0  
m l) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6. 5 m l) を加え、室温で  
一昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、塩酸で中和し、析出した固体  
10 をろ取して、化合物 3 3 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ = 2. 52 (3H, s)、4. 86 (2H, s)、5. 04 (2H, s)、6. 86 (1H, s)、

7. 28 (1H, dd, J=2. 6, 8. 9Hz)、7. 35 (1H, d, J=2. 3Hz)、7. 91 (1H, d, J=8. 6Hz)、

8. 01 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 38 (1H, dd, J=1. 7, 8. 6Hz)、8. 86 (1H, s)

15 F A B M S (m/z) : 3 6 9 (M+1) +

### 実施例 3 4

エチル 4- [6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2  
-ナフチルオキシ] ブチラート (化合物 3 4) の製造

2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール  
20 (1. 5 g) および無水炭酸カリウム (1. 2 g) のDMF (1 0 m l) 溶液に  
室温で4-臭化ブタン酸エチル (0. 8 6 m l) を加え二昼夜攪拌した。反応液  
を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-精製水で分配した。酢酸エチル層を無  
水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロ  
ロホルム) で精製し化合物 3 4 を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ = 1. 17 (3H, t, J=7. 3Hz)、2. 01-2. 11 (2H, m)、2. 42-2. 52 (5H, m)、

4. 07 (2H, dd, J=7. 3, 14. 2Hz)、4. 52 (2H, t, J=6. 6Hz)、6. 67 (1H, s)、

7. 12-7. 18 (2H, m)、7. 78 (1H, d, J=8. 6Hz)、7. 79 (1H, d, J=8. 6Hz)、

8. 37 (1H, dd, J=1. 7, 8. 6Hz)、8. 83 (1H, s)、10. 00 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 367 ( $M+1$ ) +

### 実施例 3 5

- エチル 4- {2- [6- (3-エトキシカルボニルプロポキシ) -2-ナフチル]-6-メチル-4-ピリミジニルオキシ} ブチレート (化合物 3 5) の製造
- 5 2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -6-メチルピリミジン-4-オール (1.5 g) および無水炭酸カリウム (1.2 g) の DMF (1.0 ml) 溶液に室温で 4-臭化ブタン酸エチル (0.86 ml) を加え二昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-精製水で分配した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロ
- 10 ロホルム) で精製し、化合物 3 5 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

- $\delta$  = 1.12-1.23 (6H, m)、2.01-2.11 (4H, m)、2.48-2.54 (7H, m)、  
4.03-4.18 (6H, m)、4.53 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ )、6.70 (1H, s)、  
7.20 (1H, dd,  $J=2.6, 8.9\text{Hz}$ )、7.37 (1H, s)、  
15 7.89 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、8.01 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、8.43 (1H, dd,  $J=1.7, 8.9\text{Hz}$ )、  
8.86 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 481 ( $M+1$ ) +

### 実施例 3 6

- 4- [6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシ] ブタン酸 (化合物 3 6) の製造
- 20

- エチル 4- [6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシ] ブチレート (800 mg) をメタノール (5 ml) に溶解し、氷冷下で 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (11 ml) を滴下した。室温で一昼夜攪拌後、1 規定塩酸水溶液で中和し、析出した固体をろ取し、精製水で洗浄して、
- 25 化合物 3 6 を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

- $\delta$  = 2.00-2.10 (2H, m)、2.45 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ )、2.59 (3H, s)、  
4.59 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ )、6.91 (1H, s)、7.19-7.23 (2H, m)、  
7.83 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、7.97 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、

8. 35 (1H, dd, J=1. 7, 8. 9Hz)、8. 93 (1H, s)

F A B M S (m/z) : 3 3 9 (M+1) +

### 実施例 3 7

4 - { 2 - [ 6 - ( 3 - カルボキシプロポキシ) - 2 - ナフチル] - 6 - メチル - 4 - ピリミジニルオキシ } ブタン酸 (化合物 3 7) の製造

エチル 4 - { 2 - [ 6 - ( 3 - エトキシカルボニルプロポキシ) - 2 - ナフチル] - 6 - メチル - 4 - ピリミジニルオキシ } ブチラート (3 6 5 m g) をメタノール (5 m l) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7. 6 m l) 加え、実施例 3 6 と同様に処理して、化合物 3 7 を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

$\delta$  = 1. 98-2. 09 (4H, m)、2. 41-2. 56 (7H, m)、4. 15 (2H, t, J=6. 6Hz)、  
4. 52 (2H, t, J=6. 6Hz)、6. 71 (1H, s)、7. 21 (1H, dd, J=2. 3, 8. 9Hz)、  
7. 38 (1H, d, J=2. 3Hz)、7. 89 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 02 (1H, d, J=9. 2Hz)、  
8. 44 (1H, dd, J=1. 7, 8. 9Hz)、8. 87 (1H, d, J=1. 0Hz)、12. 19 (2H, s)

15 F A B M S (m/z) : 4 2 5 (M+1) +

### 実施例 3 8

2 - ( 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチル) ピリミジン - 4, 6 - ジオール (化合物 3 8) の製造

金属ナトリウム (1. 8 g) を無水エタノール (5 0 m l) に溶解してナトリウムエトキシドのエタノール溶液を調製したのち、2 - アミジノ - 6 - ナフトール・メタンスルホン酸塩 (1 0 g) およびマロン酸ジエチル (5. 9 m l) を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液を塩酸で中和したのち、精製水 (5 0 0 m l) を加えて析出した固体をろ取し、化合物 3 8 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

25  $\delta$  = 5. 34 (1H, s)、7. 18-7. 27 (2H, m)、7. 79 (1H, d, J=8. 9Hz)、  
7. 88 (1H, d, J=9. 2Hz)、8. 10 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 64 (1H, s)、11. 23 (1H, br)

F A B M S (m/z) : 2 5 5 (M+1) +

### 実施例 3 9

メチル 6 - ( 4, 6 - ジヒドロキシ - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオ



## キシアセタート（化合物 3 9）の製造

2-（6-ヒドロキシ-2-ナフチル）ピリミジン-4, 6-ジオール（1.0 g）および無水炭酸カリウム（869 mg）のDMF（5 ml）溶液に室温下で臭化酢酸メチル（0.31 ml）を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物を酢酸エチル-0.01規定塩酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム-メタノール）で精製して、化合物 3 9を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

10             $\delta$  = 3.73 (3H, s)、5.01 (2H, s)、5.72 (1H, brs)、7.16 (1H, d, J=2.3Hz)、  
7.20 (1H, s)、7.80 (1H, d, J=8.9Hz)、7.86 (1H, d, J=9.6Hz)、  
8.08 (1H, d, J=8.9Hz)、8.65 (1H, s)、10.16 (1H, brs)、12.58 (1H, br)

FABMS (m/z) : 327 (M+1) +

## 実施例 4 0

15        メチル 6-ヒドロキシ-2-（6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチル）-4-ピリミジニルオキシアセタート（化合物 4 0）の製造

2-（6-ヒドロキシ-2-ナフチル）ピリミジン-4, 6-ジオール（1.0 g）および無水炭酸カリウム（869 mg）のDMF（5 ml）溶液に室温下で臭化酢酸メチル（0.31 ml）を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物を酢酸エチル-0.01規定塩酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム-メタノール）で精製して、化合物 4 0を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

25             $\delta$  = 3.74 (6H, s)、5.10 (4H, s)、6.42 (1H, s)、7.15 (1H, d, J=2.3Hz)、  
7.18 (1H, s)、7.79 (1H, d, J=8.6Hz)、7.86 (1H, d, J=8.6Hz)、  
8.17 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.64 (1H, s)、10.08 (1H, s)

FABMS (m/z) : 399 (M+1) +

## 実施例 4 1

6-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトール(化合物41)の製造

- 2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール(2g)をピリジン(30ml)に溶解し、無水酢酸(2.2ml)を加えて室温で5時間攪拌した。析出した固体をろ取り、精製水およびヘキサンで洗浄して、6-(4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジニル)-2-ナフチル アセタートを得た。得られた6-(4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジニル)-2-ナフチル アセタート(2.0g)にオキシ塩化リン(5ml)を加え、1時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液に精製水を加え、氷冷下で1時間攪拌した。析出した固体をろ取後、乾燥して、6-(4-クロロ-6-メチルピリミジニル)-2-ナフチル アセタートを得た。得られた6-(4-クロロ-6-メチルピリミジニル)-2-ナフチル アセタート(1.5g)をメタノール(10ml)に溶解し、無水炭酸カリウム(2.0g)を加え、室温で10分間攪拌した。反応液をろ過したのち、ろ液に希塩酸水溶液を加えて中和し、析出した固体をろ取して、化合物41を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ /TMS):

$\delta$ =2.57(3H, s)、7.13-7.18(2H, m)、7.51(1H, s)、7.80(1H, d,  $J$ =8.9Hz)、8.00(1H, d,  $J$ =8.9Hz)、8.32(1H, dd,  $J$ =1.7, 8.9Hz)、8.82(1H, s)、10.08(1H, s)

- 20 FABMS ( $m/z$ ): 271 ( $M+1$ ) +

#### 実施例42

6-(4-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトール(化合物42)の製造

- 6-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトール(1.1g)をエタノール(20ml)に溶解し、10%パラジウム活性炭(150mg)を加え、水素気流下室温で6時間攪拌した。パラジウム活性炭をろ去後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル-精製水で分配し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、化合物42を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ = 2.57 (3H, s)、7.15 (1H, dd, J=2.3, 8.6Hz)、7.19 (1H, d, J=1.9Hz)、  
7.29 (1H, d, J=5.0Hz)、7.79 (1H, d, J=8.6Hz)、7.96 (1H, d, J=8.9Hz)、  
8.41 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.75 (1H, d, J=4.9Hz)、8.87 (1H, s)、  
9.98 (1H, s)

5

FABMS (m/z) : 237 (M+1) +

#### 実施例 4 3

メチル 6 - (4 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシアセタート (化合物 4 3) の製造

- 10 6 - (4 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフトール (236 mg) を DMF (5 ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (415 mg) および臭化酢酸メチル (184 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-精製水で分配し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製して、化合物 4
- 15 3 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ = 2.58 (3H, s)、3.75 (3H, s)、4.98 (2H, s)、7.28 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz)、  
7.31 (1H, d, J=5.0Hz)、7.37 (1H, d, J=2.3Hz)、7.91 (1H, d, J=8.6Hz)、  
8.06 (1H, d, J=8.9Hz)、8.48 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.77 (1H, d, J=5.0Hz)、  
8.93 (1H, s)

20

FABMS (m/z) : 309 (M+1) +

#### 実施例 4 4

6 - (4 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシ酢酸 (化合物 4 4) の製造

- 25 メチル 6 - (4 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシアセタート (240 mg) をメタノール (5 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.3 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下で溶媒を濃縮して、化合物 4 4 を得

た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

- 5  $\delta = 2.57$  (3H, s)、 $4.85$  (2H, s)、 $7.26$  (1H, dd,  $J=2.6, 8.9\text{Hz}$ )、  
 $7.32$  (1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ )、 $7.34$  (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ )、 $7.91$  (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、  
 $8.05$  (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ )、 $8.47$  (1H, dd,  $J=1.7, 8.6\text{Hz}$ )、 $8.77$  (1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ )、  
 $8.92$  (1H, s)、 $13.11$  (1H, br)

FABMS ( $m/z$ ) : 295 ( $M+1$ ) +

#### 実施例 45

- 10 2-[6-(4-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ]エチルア  
 ミン・塩酸塩 (化合物 45) の製造

- 15 6-(4-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトール (236 mg) を D  
 MF (5 ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (415 mg) および N-( $t$ -ブ  
 トキシカルボニル)-2-塩化エチルアミン (270 mg) を加え、 $80^\circ\text{C}$  で 7  
 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-精製水で分配し、酢酸エチル層を無水硫酸  
 ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチ  
 ル) で精製した。得られた生成物に 1 規定塩酸-酢酸溶液 (2 ml) を加え、室  
 温で 2 時間攪拌したのち、エーテルを加えて固化させて、化合物 45 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

- 20  $\delta = 2.60$  (3H, s)、 $3.30$ - $3.34$  (2H, m)、 $4.38$  (2H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ )、  
 $7.31$  (1H, dd,  $J=2.6, 8.9\text{Hz}$ )、 $7.38$  (1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ )、 $7.46$  (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )、  
 $7.97$  (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、 $8.08$  (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、 $8.47$  (1H, dd,  $J=1.7, 8.6\text{Hz}$ )、  
 $8.79$  (1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ )、 $8.92$  (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 280 ( $M+1$ ) +

#### 実施例 46

- 25 メチル [6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナ  
 フチルオキシ]カルボキシラート (化合物 46) の製造

2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール  
 (1.5 g) を DMF (30 ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (2.9 g) お  
 よびクロロギ酸メチル (0.92 ml) を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液

を減圧下で濃縮し、残留物をクロロホルム-精製水で分配した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し、析出した固体をろ取して、化合物 46 を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta = 2.33$  (3H, s)、 $3.90$  (3H, s)、 $6.28$  (1H, s)、 $7.53$  (1H, dd,  $J=2.3, 8.9\text{Hz}$ )、  
 $7.88$  (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )、 $8.05$  (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、 $8.13$  (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ )、  
 $8.26$  (1H, dd,  $J=1.7, 8.6\text{Hz}$ )、 $8.80$  (1H, s)、 $12.64$  (1H, br)

FABMS ( $m/z$ ) : 311 ( $M+1$ ) +

10 実施例 47

エチル 6-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ]ヘキサナート (化合物 47) の製造

- 2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (1 g) および無水炭酸カリウム (869 mg) の DMF (5 ml) 溶液に室温  
 15 下で 6-臭化ヘキサン酸エチル (890 mg) を加え、 $80^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。反応液をろ過したのち、減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-0.01 規定塩酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム) で精製して、化合物 47 を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta = 1.16$  (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ )、 $1.42$ - $1.57$  (2H, m)、 $1.60$ - $1.68$  (2H, m)、  
 $1.75$ - $1.86$  (2H, m)、 $2.33$  (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ )、 $2.52$  (3H, s)、  
 $4.04$  (2H, dd,  $J=6.9, 14.2\text{Hz}$ )、 $4.52$  (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ )、 $6.80$  (1H, s)、  
 $7.15$  (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )、 $7.19$  (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )、 $7.80$  (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、  
 25  $7.96$  (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、 $8.34$  (1H, dd,  $J=1.7, 8.6\text{Hz}$ )、 $8.84$  (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 395 ( $M+1$ ) +

実施例 48

メチル (2E)-3-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチル] プロペナート (化合物 48) の製造

- 6-シアノ-2-ナフトール (10 g) をピリジン (50 ml) に溶解し、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (11.6 ml) を加えたのち、室温で一晩攪拌した。反応液をエーテル-精製水で分配し、エーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、6-シアノ-2-ナフチル トリフルオロメタンスルホネートを白色固体として得た。得られた6-シアノ-2-ナフチル トリフルオロメタンスルホネート (3 g) をDMF (30 ml) に溶解し、アクリル酸メチル (1.3 ml)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (140 mg)、およびトリエチルアミン (6.2 ml) を加えて90℃で6時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-精製水で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、乾燥してメチル (2E)-3-(6-シアノ-2-ナフチル) プロペナートを得た。得られたメチル (2E)-3-(6-シアノ-2-ナフチル) プロペナート (2.0 g) をメタノール (250 ml) に溶解し、0℃で塩酸ガスを1.5時間通じたのち、密栓をして室温で一晩攪拌した。反応液にエーテルを加えて、析出した固体をろ取したのち、得られた固体をメタノール (70 ml) に溶解し、0℃でアンモニアガスを飽和するまで通じたのち、密栓をして室温で3日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物をメタノールに溶かしてろ過した。ろ液を濃縮後、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール-酢酸) で精製し、メチル (2E)-3-(6-アミジノ-2-ナフチル) プロペナート・酢酸塩を得た。ナトリウム (210 mg) のメタノール (50 ml) 溶液にメチル (2E)-3-(6-アミジノ-2-ナフチル) プロペナート・酢酸塩 (970 mg) およびアセト酢酸エチル (0.47 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液で中和し、析出した固体をろ取した。得られた固体をシリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製して、化合物48を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS) :

δ = 2.44 (3H, s)、3.85 (3H, s)、6.35 (1H, s)、6.60 (1H, d, J=15.8Hz)、  
7.74 (1H, d, J=8.6Hz)、7.86 (1H, d, J=15.8Hz)、7.96-8.02 (3H, m)、  
8.28 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.75 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 321 ( $M+1$ ) +

#### 実施例 49

N-2-アミノエチルー [6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ] アセトアミド・塩酸塩 (化合物 49) の製造

- 5 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸 (930 mg) を DMF に溶解し、N-(*t*-ブトキシカルボニル) エチレンジアミン (481 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (575 mg)、および N-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (460 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ならびに精製水で洗浄したのち、減圧下で濃縮した。析出した白色固体をろ取したのち、DMF (3 ml) に溶解し、4 規定塩酸-ジオキサン溶液 (12
- 10 ml) を加えて室温で6時間攪拌した。反応液にエーテルを加えて生じた黄色油状物質をエーテルおよびアセトンで洗浄し、析出した黄色固体をろ取して、化合物 49 を得た。
- 15

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta$  = 2.52 (3H, s)、2.84-2.90 (2H, m)、3.37-3.44 (2H, m)、4.96 (2H, s)、  
6.84 (1H, s)、7.14-7.19 (2H, m)、7.78 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、  
7.96 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、8.03 (2H, br)、8.34 (1H, dd,  $J=1.7, 8.6\text{Hz}$ )、  
20 8.61 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ )、8.83 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 353 ( $M+1$ ) +

#### 実施例 50

6-[4-(3-アミノプロポキシ)-6-メチル-2-ピリミジニル]-2-ナフチルオキシ酢酸・塩酸塩 (化合物 50) の製造

- 25 メチル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (324 mg) および無水炭酸カリウム (200 mg) の DMF (5 ml) 溶液に N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-塩化プロピルアミン (250 mg) を加えて 80°C で 8 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液なら

びに精製水で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（ヘキサノー酢酸エチル）で精製した。得られた白色固体をメタノール（5 ml）に溶解し、4 規定水酸化ナトリウム水溶液（10 ml）を加えて2時間攪拌した。析出した白色固体をろ取して精製水で洗  
 5 浄したのち、引き続き4 規定塩酸－ジオキサン溶液（2 ml）に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液にエーテルを加えて析出した固体をろ取したのち、エーテルで洗浄して、化合物50を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta$  = 2.09-2.19 (2H, m)、2.53 (3H, s)、2.97-3.01 (2H, m)、  
 10 4.22-4.27 (2H, t,  $J$ =5.9Hz)、5.04 (2H, s)、6.86 (1H, s)、  
 7.25 (1H, dd,  $J$ =2.6, 8.9Hz)、7.41 (1H, d,  $J$ =2.3Hz)、7.91 (1H, d,  $J$ =8.9Hz)、  
 8.00 (1H, d,  $J$ =9.2Hz)、8.24 (2H, br)、8.38 (1H, dd,  $J$ =1.7, 8.6Hz)、  
 8.85 (1H, d,  $J$ =1.3Hz)

FABMS ( $m/z$ ) : 368 ( $M+1$ ) +

## 15 実施例51

6－{4－[N－（2－アミノエチル）アミノカルボニルメトキシ]－6－メチル－2－ピリミジニル}－2－ナフチルオキシ酢酸・塩酸塩（化合物51）の製造

メチル 6－（4－ヒドロキシ－6－メチル－2－ピリミジニル）－2－ナフ  
 20 チルオキシアセタート（972 mg）および無水炭酸カリウム（490 mg）のDMF（7 ml）溶液に臭化酢酸 *t*－ブチル（0.53 ml）を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル－5%クエン酸水溶液で分配し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ならびに精製水で洗浄したのち、4 規定塩酸－ジオキサン溶液（12 ml）に溶解して、室温で3時間攪拌した。反応液にエー  
 25 テルを加えて析出した淡黄色固体をろ取し、乾燥したのち、DMF（7 ml）に溶解し、N－（*t*－ブトキシカルボニル）エチレンジアミン（461 mg）、1－（3－ジメチルアミノプロピル）－3－エチルカルボジイミド・塩酸塩（552 mg）、およびN－ヒドロキシベンゾトリアゾール－水和物（441 mg）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル－5%クエン酸水溶液で分配



- し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ならびに精製水で洗浄したのち、減圧下で濃縮した。残留物をエタノール（5 ml）に溶解し、4 規定水酸化ナトリウム水溶液（14 ml）を加えて3時間攪拌した。反応液にエタノールおよび精製水を加えて、析出した固体をろ取し、得られた固体を4 規定塩酸—ジオキサン溶液（12 ml）に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液にエーテルおよびアセトンを加え、析出した黄色固体をアセトンで洗浄して、化合物 5 1 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

- $\delta$  = 2.52 (3H, s)、2.89–2.94 (2H, m)、3.42–3.48 (2H, m)、4.68 (2H, s)、  
 5.04 (2H, s)、6.87 (1H, s)、7.37 (1H, dd,  $J$ =2.3, 8.9Hz)、7.42 (1H, s)、  
 7.92 (1H, d,  $J$ =8.6Hz)、8.03 (1H, d,  $J$ =8.9Hz)、8.14 (2H, br)、  
 8.39 (1H, d,  $J$ =9.9Hz)、8.54 (1H, t,  $J$ =5.3Hz)、8.86 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 411 ( $M+1$ ) +

#### 実施例 5 2

- 15 1 – [N – (2 – アミノエチル) アミノカルボニルメチル] – 6 – (4 – ヒドロキシ – 6 – メチル – 2 – ピリミジニル) – 2 – ナフチルオキシ酢酸・塩酸塩 (化合物 5 2) の製造

- T. Nakayama らの方法 (WO 9620917) に従い合成した、メチル 6 – アミジノ – 2 – ヒドロキシ – 1 – ナフチルアセタート・メタンスルホン酸塩 (700 mg) およびナトリウムメトキシド (200 mg) を無水メタノール (30 ml) に溶解し、アセト酢酸エチル (351 mg) を加えて、4 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物に10%クエン酸水溶液を加えて中和し、析出した白色固体をろ取した。得られた固体をメタノール (2 ml) に溶解し、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.4 ml) を加え、室温で  
 25 1.5 時間攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液で中和して、析出した固体をろ取し、2 – ヒドロキシ – 6 – (4 – ヒドロキシ – 6 – メチル – 2 – ピリミジニル) – 1 – ナフチル酢酸を得た。得られた2 – ヒドロキシ – 6 – (4 – ヒドロキシ – 6 – メチル – 2 – ピリミジニル) – 1 – ナフチル酢酸 (300 mg) およびN – (t – ブトキシカルボニル) エチレンジアミン (171 mg) をDMF

(5 ml) に溶解し、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス (ジメチ  
 アミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (469 mg) および N,  
 N-ジイソプロピルエチルアミン (0.22 ml) を加え、室温で一昼夜攪拌し  
 た。反応液を 5% クエン酸水溶液で中和して、析出した固体をろ取し、N- [2  
 5 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) エチル-2-ヒドロキシ-6- (4-ヒド  
 ロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -1-ナフチル] アセトアミド (27  
 4 mg) を白色固体として得た。得られた N- [2- (t-ブトキシカルボニル  
 アミノ) エチル-2-ヒドロキシ-6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピ  
 リミジニル) -1-ナフチル] アセトアミド (270 mg) および無水炭酸カリ  
 10 ウム (81 mg) を DMF (3 ml) に懸濁し、室温下で臭化酢酸 t-ブチル  
 (0.09 ml) を加え、一昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を  
 酢酸エチル-精製水で分配し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した  
 のち、減圧下で濃縮した。残留物に 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 (4.8 ml)  
 を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、析出した固体をろ取  
 15 して、化合物 52 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

$\delta$  = 2.52 (3H, s) 、 2.85-2.87 (2H, m) 、 3.28-3.37 (2H, m) 、 3.93 (2H, s) 、  
 5.02 (2H, s) 、 6.84 (1H, s) 、 7.29 (1H, d, J=8.9Hz) 、 7.84 (1H, d, J=8.9Hz) 、  
 7.95 (1H, d, J=9.2Hz) 、 8.33 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz) 、  
 20 8.78 (1H, d, J=1.7Hz)

FABMS (m/z) : 411 (M+1) +

### 実施例 53

6- [5- (6-アミノヘキシル) -4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリ  
 ミジニル] -2-ナフチルオキシ酢酸・塩酸塩 (化合物 53) の製造

25 アセト酢酸エチル (410 mg) を DMF (6 ml) に溶解し、60%水素化  
 ナトリウム (400 mg) を氷冷下で加えて 30 分間攪拌後、N- (t-ブトキ  
 シカルボニル) -6-臭化ヘキシルアミン (580 mg) を加えて室温で一晩攪  
 拌した。反応液を酢酸エチル-10%クエン酸水溶液で分配し、酢酸エチル層を  
 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮して褐色油状物質 (500 mg)

- を得た。ナトリウムメトキシド (324 mg) をメタノール (20 ml) に溶解し、2-アミジノ-6-ナフトール・メタンスルホン酸塩 (564 mg) および先に得た油状物質 (500 mg) を加え、80℃で25時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-5%クエン酸水溶液で分配した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および精製水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製して、5-(6-アミノヘキシル)-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (110 mg) を白色固体として得た。得られた5-(6-アミノヘキシル)-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (110 mg) および無水炭酸カリウム (33 mg) をDMF (2 ml) に懸濁し、室温下で臭化酢酸 t-ブチル (0.04 ml) を加え、一昼夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-精製水で分配した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (ヘキサノール-酢酸エチル) で精製し、t-ブチル 6-{5-[6-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキシル-4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル]}-2-ナフチルオキシアセタートを無色油状物質として得た。得られた油状物質 (64 mg) に、4規定塩酸-ジオキサン溶液 (3 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、析出した固体をろ取して、化合物53を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

$\delta$  = 1.39-1.60 (8H, m)、2.60-2.77 (7H, m)、5.08 (2H, s)、7.15-7.19 (2H, m)、  
7.78 (1H, d, J=8.9Hz)、7.89 (1H, d, J=8.9Hz)、8.08 (2H, br)、  
8.28 (1H, d, J=8.9Hz)、8.79 (1H, s)

FABMS (m/z) : 410 (M+1) +

25 実施例54

6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-ヨード-2-ナフチルオキシ酢酸 (化合物54) の製造

ナトリウム 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (33 mg) を酢酸 (2 ml) に溶解し、ヨウ素 (1

- 0.3 mg) を加えて 70 °C で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、不溶物をろ去し、ろ液を 10 % クエン酸水溶液で酸性としたのち、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、化合物 54 を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ = 2.47 (3H, s)、4.95 (2H, s)、6.75 (1H, s)、7.31 (1H, d, J=7.6Hz)、  
7.91 (1H, d, J=8.9Hz)、7.98 (1H, d, J=8.9Hz)、8.40 (1H, d, J=8.9Hz)、  
8.74 (1H, s)

- 10 FABMS (m/z) : 437 (M+1) +

#### 実施例 55

ベンジル 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (化合物 55) の製造

- 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシ  
15 シ酢酸 (6.2 g) のメタノール (300 ml) 溶液に、室温下で炭酸セシウム  
(3.3 g) の水 (300 ml) 溶液を加え、溶解したのち、減圧下で溶媒を留  
去し、残留物を乾燥し、得られたセシウム 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル  
-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (140 mg) の DMF  
(1 ml) 溶液に臭化ベンジル (0.04 ml) を加えて室温で 30 分間攪拌し  
20 た。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびヘキサンを加えて攪拌し、析  
出した固体をろ取した。得られた固体を精製水およびヘキサンで洗浄して、化合  
物 55 を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS) :

- δ = 2.55 (3H, s)、5.09 (2H, s)、5.24 (2H, s)、6.62 (1H, s)、  
25 7.10 (1H, dd, J=2.6, 8.9Hz)、7.15 (1H, d, J=2.6Hz)、7.23-7.32 (6H, m)、  
7.66 (1H, d, J=8.6Hz)、7.79 (1H, d, J=8.6Hz)、8.36 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、  
8.78 (1H, s)

FABMS (m/z) : 401 (M+1) +

#### 実施例 56

ノナニル 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (化合物56) の製造

セシウム 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (300 mg) のDMF (2 ml) 溶液に1-臭化ノナン (0.14 ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、化合物56を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) :

- 10  $\delta=0.86$  (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ )、 $1.16$  (12H, m)、 $1.58$ - $1.64$  (2H, m)、 $2.56$  (3H, s)、  
 $4.19$  (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ )、 $5.03$  (2H, s)、 $6.62$  (1H, s)、  
 $7.12$  (1H, dd,  $J=2.6, 8.9\text{Hz}$ )、 $7.17$  (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )、 $7.72$  (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、  
 $7.88$  (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、 $8.40$  (1H, dd,  $J=1.7, 8.6\text{Hz}$ )、 $8.83$  (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 437 ( $M+1$ ) +

## 15 実施例57

メトキシメチル 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (化合物57) の製造

セシウム 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (300 mg) のDMF (2 ml) 溶液に塩化メトキシメタン (0.06 ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製して、化合物57を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) :

- 25  $\delta=2.56$  (3H, s)、 $3.38$  (3H, s)、 $5.08$  (2H, s)、 $5.36$  (2H, s)、 $6.64$  (1H, s)、  
 $7.12$  (1H, dd,  $J=2.6, 8.9\text{Hz}$ )、 $7.16$  (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ )、  
 $7.71$  (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、 $7.88$  (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、 $8.40$  (1H, dd,  $J=1.7, 8.6\text{Hz}$ )、  
 $8.83$  (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 355 ( $M+1$ ) +

## 実施例 58

2- [2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ] エチル 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (化合物 58) の製造

- 5 トリエチレングリコールモノメチルエーテル (0.8 ml) をピリジン (2 ml) に溶解し、0℃で塩化メタンスルホン酸 (0.39 ml) を加えて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-希塩酸水溶液で分配し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および精製水で洗浄ののち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、2- [2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ] エチル
- 10 メタンスルホネートを調製した。得られた、2- [2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ] エチル メタンスルホネート (120 mg) をセシウム 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (200 mg) のDMF (2 ml) 溶液に加えて室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層
- 15 を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム-エタノール) で精製して、化合物 58 を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS) :

- 20  $\delta$  = 1.57 (3H, s)、2.55 (3H, s)、3.52-3.79 (8H, m)、4.34-4.40 (4H, m)、  
5.07 (2H, s)、6.62 (1H, s)、7.13 (1H, dd, J=2.6, 8.6Hz)、  
7.17 (1H, d, J=2.0Hz)、7.72 (1H, d, J=8.9Hz)、7.89 (1H, d, J=8.9Hz)、  
8.40 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.82 (1H, s)

FABMS (m/z) : 457 (M+1) +

## 実施例 59

- 25 N-2-フタルイミドエチル 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (化合物 59) の製造

セシウム 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (200 mg) のDMF (1 ml) 溶液にN- (2-塩化エチル) フタルイミド (105 mg) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液

を酢酸エチルー飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム－エタノール）で精製して、化合物 59 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) :

- 5  $\delta = 2.53$  (3H, s)、 $3.99$  (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ )、 $4.47$  (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ )、 $5.02$  (2H, s)、 $6.58$  (1H, s)、 $7.11$  (1H, dd,  $J=2.3, 8.6\text{Hz}$ )、 $7.15$  (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )、 $7.64$ – $7.76$  (5H, m)、 $7.86$  (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、 $8.33$  (1H, dd,  $J=1.7, 8.6\text{Hz}$ )、 $8.74$  (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 484 ( $M+1$ ) +

#### 10 実施例 60

2-N, N-ジメチルアミノエチル 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (化合物 60) の製造

- 15 セシウム 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (200 mg) の DMF (2 ml) 溶液に塩化 2-ジメチルアミノエタン (54 mg) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルー飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をクロロホルムで抽出し、抽出液を減圧下で濃縮し、溶媒を留去して、化合物 60 を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) :

- 20  $\delta = 2.28$  (6H, s)、 $2.54$  (3H, s)、 $2.65$  (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ )、 $4.35$  (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ )、 $5.02$  (2H, s)、 $6.60$  (1H, s)、 $7.04$ – $7.08$  (2H, m)、 $7.61$  (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、 $7.80$  (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ )、 $8.31$  (1H, dd,  $J=1.6, 8.6\text{Hz}$ )、 $8.74$  (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 382 ( $M+1$ ) +

#### 実施例 61

- 25 2-モルホリノエチル 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (化合物 61) の製造

セシウム 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (300 mg) の DMF (2 ml) 溶液に 4- (2-塩化エチル) モルホリン (112 mg) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を

酢酸エチルー飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム－エタノール）で精製して、化合物 6 1 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) :

- 5  $\delta = 2.39$  (4H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ )、 $2.56$  (3H, s)、 $2.62$  (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ )、  
 $3.61$  (4H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ )、 $4.34$  (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ )、 $5.04$  (2H, s)、 $6.61$  (1H, s)、  
 $7.10$  (1H, dd,  $J=2.3, 8.6\text{Hz}$ )、 $7.12$  (1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ )、 $7.68$  (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、  
 $7.85$  (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、 $8.37$  (1H, dd,  $J=1.7, 8.6\text{Hz}$ )、 $8.80$  (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 424 ( $M+1$ ) +

#### 10 実施例 6 2

2-ピリジルメチル 6-（4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル）-2-ナフチルオキシアセタート（化合物 6 2）の製造

- セシウム 6-（4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル）-2-ナフチルオキシアセタート（150 mg）の DMF（1 ml）溶液に塩化 2-ピコリン（47 mg）を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルー飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム－エタノール）で精製して、化合物 6 2 を得た。
- 15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) :

- 20  $\delta = 2.55$  (3H, s)、 $5.14$  (2H, s)、 $5.36$  (2H, s)、 $6.63$  (1H, s)、 $7.01$ - $7.15$  (3H, m)、  
 $7.23$ - $7.39$  (2H, m)、 $7.65$  (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、 $7.80$  (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、  
 $8.35$  (1H, dd,  $J=1.7, 8.6\text{Hz}$ )、 $8.51$  (1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ )、 $8.77$  (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 402 ( $M+1$ ) +

#### 実施例 6 3

- 25 2-ピペリジノエチル 6-（4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル）-2-ナフチルオキシアセタート（化合物 6 3）の製造

セシウム 6-（4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル）-2-ナフチルオキシアセタート（200 mg）の DMF（2 ml）溶液に 1-（2-塩化エチル）ピペリジン（74 mg）を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢



酸エチルー飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、酢酸エチル層を精製水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、化合物 6 3 を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) :

- 5  $\delta = 1.37-1.41$  (2H, m)、 $1.50-1.58$  (4H, m)、 $2.37-2.40$  (4H, m)、 $2.54$  (3H, s)、  
 $2.64$  (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ )、 $4.35$  (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ )、 $4.98$  (2H, s)、 $6.59$  (1H, s)、  
 $7.06-7.10$  (2H, m)、 $7.64$  (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、 $7.83$  (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、  
 $8.33$  (1H, dd,  $J=1.7, 8.6\text{Hz}$ )、 $8.76$  (1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ )

FABMS ( $m/z$ ) : 422 ( $M+1$ ) +

#### 10 実施例 6 4

ピバロイルオキシメチル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (化合物 6 4) の製造

- セシウム 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (200 mg) の DMF (1 ml) 溶液にクロロメチル  
 15 ピバレート (0.07 ml) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルー飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (ヘキサノー酢酸エチル) で精製して、化合物 6 4 を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) :

- 20  $\delta = 1.12$  (9H, s)、 $2.56$  (3H, s)、 $5.10$  (2H, s)、 $5.85$  (2H, s)、 $6.63$  (1H, s)、  
 $7.12$  (1H, dd,  $J=2.6, 8.9\text{Hz}$ )、 $7.16$  (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )、  
 $7.71$  (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、 $7.89$  (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、 $8.39$  (1H, dd,  $J=1.7, 8.6\text{Hz}$ )、  
 $8.81$  (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 425 ( $M+1$ ) +

#### 25 実施例 6 5

N, N-ジメチルアミノカルボニルメチル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (化合物 6 5) の製造

セシウム 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (200 mg) の DMF (1 ml) 溶液に臭化 N, N-

ジメチルアセトアミド (0.09 ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液に精製水を加え、析出した固体をろ取したのち、クロロホルムおよびヘキサンで洗浄して、化合物 65 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

- 5  $\delta = 2.50$  (3H, s)、2.83 (3H, s)、2.89 (3H, s)、4.93 (2H, s)、  
5.21 (2H, s)、6.84 (1H, s)、7.12 (1H, dd,  $J=2.3, 8.6\text{Hz}$ ),  
7.16 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )、7.75 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、7.99 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、  
8.32 (1H, dd,  $J=1.7, 8.9\text{Hz}$ )、8.82 (1H, s)、9.97 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 396 ( $M+1$ ) +

## 10 実施例 66

2-ヒドロキシエチル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (化合物 66) の製造

- エチレングリコールモノベンジルエーテル (1.4 ml) をピリジン (2 ml) に溶解し、0℃で塩化メタンスルホン酸 (0.85 ml) を加えて、2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製して、2-ベンジルオキシエチル
- 15 メタンスルホネートを調製した。得られた、2-ベンジルオキシエチル メタンスルホネート (230 mg) をセシウム 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (400 mg) のDMF (2 ml) 溶液に加えて8時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配したのち、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物に10%パラジウム活性炭 (200 mg) を加え、エタノール (8 ml) 溶液として水素気流下で2時間攪拌した。反応液をろ過し、
- 25 ろ液を減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製して、化合物 66 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ /TMS) :

- $\delta = 2.56$  (3H, s)、3.80-3.84 (2H, m)、4.34 (2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ )、5.08 (2H, s)、  
6.64 (1H, s)、7.10-7.16 (2H, m)、7.73 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、

7. 90 (1H, d, J=8. 9Hz)、8. 41 (1H, dd, J=1. 7, 8. 9Hz)、8. 83 (1H, s)

F A B M S (m/z) : 3 5 5 (M+1) +

#### 実施例 6 7

(S) - (+) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル 6 - (4 - ヒドロキシ - 6 -  
5 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシアセタート (化合物 6 7)  
の製造

(S) - (+) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - メタノール  
(1. 2 m l) をピリジン (2 m l) に溶解し、0℃で塩化メタンスルホン酸  
(0. 8 5 m l) を加えて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル - 飽和炭酸水素  
10 ナトリウム水溶液で分配して、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、  
減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (ヘキサノール - 酢酸エチル) で精製し、  
(S) - (+) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - メチル メタ  
ンスルホネートを得た。得られた、(S) - (+) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 -  
ジオキソラン - 4 - メチル メタンスルホネート (2 1 0 m g) をセシウム  
15 6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシ  
アセタート (4 0 0 m g) のDMF (2 m l) 溶液に加えて2時間攪拌した。反  
応液を酢酸エチル - 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配したのち、酢酸エチル  
層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をエタノール  
(8 m l) に溶解し、6 0℃で4時間攪拌後、反応液を減圧下で濃縮し、シリカ  
20 ゲルカラム (ヘキサノール - 酢酸エチル) で精製して、化合物 6 7 を白色固体として  
得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD/TMS) :

δ = 2. 53 (3H, s)、3. 51-3. 53 (2H, m)、3. 86 (1H, m)、

4. 20 (1H, dd, J=6. 3, 11. 2Hz)、4. 29 (1H, dd, J=4. 6, 11. 2Hz)、5. 10 (2H, s)、

25 6. 71 (1H, s)、7. 09-7. 13 (2H, m)、7. 70 (1H, d, J=8. 9Hz)、

7. 86 (1H, d, J=8. 6Hz)、8. 31 (1H, dd, J=1. 6, 8. 9Hz)、8. 74 (1H, s)

F A B M S (m/z) : 3 8 5 (M+1) +

#### 実施例 6 8

6 - (2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシ酢酸 (化合物 6 8) の製造

- 2-アミジノ-6-ナフトール・メタンスルホン酸塩 (282 mg)、1, 1, 3, 3-テトラメトキシプロパン (2 ml)、およびアセトニトリル (2 ml) を封管中で、140℃で1時間加熱した。反応液をクロロホルム-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配して、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、
- 5 減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製して、6- (2-ピリミジニル) -2-ナフトールを得た。得られた6- (2-ピリミジニル) -2-ナフトール (25 mg) をDMF (2 ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (46 mg) および臭化酢酸メチル (0.01 ml) を加えて室温で1
- 10 のち、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、残留物をヘキサンおよびエタノールで洗浄して、メチル 6- (2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタートを得た。得られたメチル 6- (2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (24 mg) をエタノール (5
- 15 ml) に懸濁し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 ml) を加えて20分間攪拌した。反応液を希塩酸で中和後、減圧下で濃縮した。残留物に精製水を加えて析出した固体をろ取して、化合物68を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

- δ = 4.85 (2H, s)、7.27 (1H, dd, J=2.6, 8.9Hz)、7.35 (1H, d, J=2.6Hz)、
- 7.45 (1H, t, J=5.0Hz)、7.92 (1H, d, J=8.6Hz)、8.06 (1H, d, J=8.9Hz)、
- 20 8.46 (1H, dd, J=1.7, 8.6Hz)、8.93-8.94 (3H, m)、13.09 (1H, br)

FABMS (m/z) : 281 (M+1) +

#### 実施例69

6- (4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシ酢酸 (化合物69) の製造

- 25 6- (4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフトール (790 mg) および無水炭酸カリウム (800 mg) をDMF (5 ml) に懸濁し、室温下で臭化酢酸 t-ブチル (0.84 ml) を加えて一晩攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル-精製水で分配した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をヘキサンで洗浄して、

t-ブチル 6-(4-クロロ-6-メチルピリミジニル)-2-ナフチルオキシ  
シアセタート (800 mg) を得た。得られた t-ブチル 6-(4-クロロ-  
6-メチルピリミジニル)-2-ナフチルオキシシアセタート (350 mg) をト  
リフルオロ酢酸 (3 ml) に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応液にエーテル  
5 -ヘキサン (1 : 1) の混合溶液 (300 ml) を加えて1時間攪拌し、析出し  
た固体をろ取して、化合物 6.9 を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ = 2.58 (3H, s)、4.84 (2H, s)、7.27 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz)、7.34 (1H, s)、

7.53 (1H, s)、7.92 (1H, d, J=8.9Hz)、8.08 (1H, d, J=8.9Hz)、

10 8.39 (1H, d, J=8.9Hz)、8.87 (1H, s)、13.07 (1H, br)

FABMS (m/z) : 329 (M+1) +

#### 実施例 70

2-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチル  
ルオキシ] エチル アセタート (化合物 70) の製造

15 2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール  
(1.1 g) および無水炭酸カリウム (890 mg) を DMF (10 ml) に懸  
濁し、室温下で2-ブロモエチル アセタート (0.48 ml) を加え、80℃  
で18時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物を  
酢酸エチル-精製水で分配した。酢酸エチル層を精製水および5%クエン酸水溶  
20 液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲ  
ルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製して、2-[6-(4-ヒドロキ  
シ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ] エチル アセター  
ト (化合物 70) および 2-{2-[6-(2-アセトキシエトキシ)-2-ナ  
フチル]-6-メチル-4-ピリミジニルオキシ} エチル アセタート (黄色油  
25 状物質) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS) :

δ = 2.09 (3H, s)、2.54 (3H, s)、4.49-4.52 (2H, m)、4.75-4.78 (2H, m)、

6.52 (1H, s)、7.12-7.17 (2H, m)、7.71 (1H, d, J=8.6Hz)、

7.86 (1H, d, J=8.6Hz)、8.41 (1H, s)、8.50 (1H, d, J=8.6Hz)、8.85 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 339 ( $M+1$ ) +

#### 実施例 7 1

2- {2- [6- (2-ヒドロキシエトキシ) -2-ナフチル] -6-メチル-4-ピリミジニルオキシ} エタノール (化合物 7 1) の製造

- 5 実施例 7 0 で、化合物 7 0 と一緒に最後に得られた黄色油状物質 (2- {2- [6- (2-アセトキシエトキシ) -2-ナフチル] -6-メチル-4-ピリミジニルオキシ} エチル アセタート) (100 mg) をメタノール (1 ml) に溶解し、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 4 規定塩酸-ジオキサン溶液で中和後、精製水を加えて攪拌し、
- 10 析出した固体をろ取して、化合物 7 1 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

- $\delta$  = 2.49 (3H, s)、3.79-3.81 (4H, m)、4.15 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ )、  
4.52 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ )、4.91-4.93 (2H, m)、6.71 (1H, s)、  
7.22 (1H, dd,  $J=2.3, 8.9\text{Hz}$ )、7.38 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )、7.89 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、  
15 8.01 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、8.43 (1H, dd,  $J=1.7, 8.9\text{Hz}$ )、8.86 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 341 ( $M+1$ ) +

#### 実施例 7 2

2- [6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシ] エタノール (化合物 7 2) の製造

- 20 2- [6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシ] エチル アセタート (480 mg) をメタノール (3 ml) に溶解し、室温下で 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.8 ml) を滴下した。室温で 30 分間攪拌後、4 規定塩酸-ジオキサン溶液で中和し、析出した固体をろ取して、化合物 7 2 を得た。

- 25  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta$  = 2.47 (3H, s)、3.76-3.82 (2H, m)、4.51 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ )、  
4.90 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ )、6.69 (1H, s)、7.10-7.17 (2H, m)、  
7.76 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、7.94 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、  
8.36 (1H, dd,  $J=1.3, 8.6\text{Hz}$ )、8.81 (1H, s)、9.96 (1H, br)

FABMS ( $m/z$ ) : 297 ( $M+1$ ) +

### 実施例 7 3

6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフトエ酸・塩酸塩 (化合物 7 3) の製造

- 5 ジメチル 2, 6-ナフタレンジカルボキシレート (201 g) にトルエン (600 ml) を加え、加温して溶解し、水酸化カリウム (46 g) のメタノール (920 ml) 溶液を加え、75℃で1時間攪拌した。反応液を室温に戻して、析出した固体をろ取り、トルエンおよび精製水で洗浄した。得られた固体を精製水 (4000 ml) に加温して溶解し、濃塩酸を加えて析出した固体をろ取り、アセトンで洗浄して、6-メトキシカルボニル-2-ナフトエ酸を得た。得られた6-メトキシカルボニル-2-ナフトエ酸 (136 g) をトルエン (820 ml) に溶解し、塩化チオニル (84.5 g) およびDMF (0.1 ml) を加え、2時間加熱還流した。反応液を冷却したのち、28%アンモニア水溶液 (110 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に精製水を加え、析出した固体をろ取り、トルエンで洗浄して、メチル 6-カルバモイル-2-ナフタート
- 10
- 15
- を白色固体として得た。

- 得られたメチル 6-カルバモイル-2-ナフタート (130 g) のエタノール (1300 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (45.4 g) の水溶液 (70 ml) を加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を精製水と、塩化メチレン-メタノール混合 (4:1) 溶媒で分配した。水層に濃塩酸を加え、析出した固体をろ取り、アセトンで洗浄して、6-カルバモイル-2-ナフトエ酸を白色固体として得た。得られた、6-カルバモイル-2-ナフトエ酸 (40 g) の塩化チオニル (200 ml) 溶液にDMF (0.2 ml) を加えて、4.5時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物をヘキサンおよびイソプロピルエーテルで洗浄して、6-シアノ-2-ナフトイル クロリド
- 20
- 25
- を白黄色固体として得た。

得られた6-シアノ-2-ナフトイル クロリド (40 g) のメタノール (600 ml) 溶液を室温で3日間攪拌し、析出した白色固体をろ取りして、メチル 6-シアノ-2-ナフタートを得た。得られたメチル 6-シアノ-2-ナフタート

- (3.2 g) をメタノール (1600 ml) に溶解し、氷冷下で飽和するまで塩化水素ガスを通じたのち密栓をして、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物をエーテルおよびアセトンで洗浄したのち、氷冷下で、メタノール (1900 ml) に溶解し、氷冷下で飽和するまでアンモニアガスを通じたのち、密栓をして室温で6日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物に精製水 (300 ml) および濃塩酸 (280 ml) を加えて、3時間加熱還流した。反応液を冷却したのち、析出した固体をろ取し、アセトンで洗浄して、6-アミジノー-2-ナフトエ酸・塩酸塩を得た。

- 得られた6-アミジノー-2-ナフトエ酸・塩酸塩 (3.2 g) のメタノール (150 ml) 溶液にナトリウムメトキシド (2.7 g) およびアセト酢酸エチル (2.4 g) を加え、50℃で6日間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物を精製水 (500 ml) に溶解し、酸性になるまで濃塩酸を加えた。析出した固体をろ取し、精製水、メタノール、およびアセトンで洗浄して、化合物73を白色固体として得た。

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

$\delta$  = 2.45 (3H, s)、6.53 (1H, s)、8.07-8.19 (2H, m)、8.28 (2H, s)、8.69 (1H, s)、8.87 (1H, s)

FABMS (m/z) : 281 (M+1) +

#### 実施例74

- 20 N-2-(N', N'-ジメチルアミノ)エチル 6-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトエ酸アミド・二塩酸塩 (化合物74) の製造

- 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトエ酸・塩酸塩 (400 mg) の塩化チオニル (5 ml) 溶液にDMF (0.05 ml) を加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物にエーテル (30 ml) を加えて、析出した固体をろ取した。得られた固体を、N,N-ジメチルエチレンジアミン (190 mg) のピリジン (10 ml) 溶液に加えて、1時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物をクロロホルム-精製水で分配した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減



圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム-メタノール）で精製した。得られた生成物をアセトン（100 ml）に溶解したのち、濃塩酸（0.5 ml）を加え、析出した淡黄色固体をろ取して、化合物74を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , D $_2$ O/TMS) :

5  $\delta$  = 2.51 (3H, s)、2.90 (6H, s)、3.39 (2H, t,  $J$ =5.6Hz)、3.75 (2H, t,  $J$ =5.6Hz)、  
6.64 (1H, s)、8.13-8.28 (4H, m)、8.70 (1H, s)、8.93 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 369 ( $M+1$ ) +

#### 実施例75

2- (6- $t$ -ブトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチル) -4-ヒドロキシ  
10 シ-5-ピリミジンカルボン酸（化合物75）の製造

エチル 4-ヒドロキシ-2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -5-ピリミジンカルボキシレート (3.1 g) のDMF (100 ml) 溶液に無水炭酸カリウム (2.1 g) およびヨウ化カリウム (166 mg) を加え、室温で1時間攪拌したのち、臭化酢酸 $t$ -ブチル (2 g) を加え、6時間攪拌した。反応液を  
15 ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物を酢酸エチル-精製水で分配し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム）で精製して、 $t$ -ブチル 6- (5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタートを白色固体として得た。

20 得られた $t$ -ブチル 6- (5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (1.5 g) のエタノール (35 ml) 溶液に2規定水酸化カリウム水溶液 (6 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を希塩酸水溶液で中和し、析出した固体をろ取したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム-メタノール-酢酸）で精製して、化合物75を白色  
25 固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , D $_2$ O/TMS) :

$\delta$  = 1.40 (9H, s)、5.07 (2H, s)、7.19-7.24 (2H, m)、7.83 (1H, d,  $J$ =8.9Hz)、  
7.94 (1H, d,  $J$ =8.9Hz)、8.36 (1H, d,  $J$ =8.9Hz)、8.86 (1H, s)、9.08 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 397 ( $M+1$ ) +

## 実施例 7 6

6 - (4 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフトエ酸・塩酸塩 (化合物 7 6) の製造

- 6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフトエ酸・  
5 塩酸塩 (2.9 g) の塩化チオニル (35 ml) 溶液に DMF (0.05 ml) を加え、6 時間加熱環流した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物をメタノール (200 ml) に溶解し、5% パラジウム活性炭 (500 mg) を加えて、水素気流下で 1 昼夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物をシリカゲルカラム (クロロホルム) で精製した。得られた生成物を精製  
10 水 (30 ml) に懸濁し、水酸化ナトリウム (500 mg) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過したのち、ろ液を酢酸で中和した。析出した固体をろ取したのち、アセトン (30 ml) に溶解し、濃塩酸 (1 ml) を加えて析出した黄色固体をろ取して、化合物 7 6 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

- 15  $\delta$  = 2.61 (3H, s)、7.40 (1H, d,  $J$  = 5.0 Hz)、8.02 (1H, dd,  $J$  = 1.3, 8.6 Hz)、  
8.19–8.25 (2H, m)、8.58 (1H, dd,  $J$  = 1.3, 8.6 Hz)、8.65 (1H, s)、  
8.82 (1H, d,  $J$  = 5.3 Hz)、9.04 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 265 ( $M+1$ ) +

## 実施例 7 7

- 20 エチル 2 - [6 - (2 -  $t$  - ブトキシカルボニルアミノエトキシ) - 2 - ナフチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 - ピリミジンカルボキシラート (化合物 7 7) の製造

- エチル 4 - ヒドロキシ - 2 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチル) - 5 - ピリミジンカルボキシラート (3.1 g) を DMF (100 ml) に溶解し、無水炭  
25 酸カリウム (2.1 g) およびヨウ化カリウム (166 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌したのち、N - ( $t$  - ブトキシカルボニル) - 2 - クロロエチルアミン (3.6 g) を加えて 100°C で 15 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に精製水 (300 ml) を加えて析出した固体をろ取したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム) で精製して、化合物 7 7 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ ) :

- $\delta = 1.34$  (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ )、 $1.38$  (9H, s)、 $3.46$  (2H, dd,  $J=5.6, 11.6\text{Hz}$ )、  
 $4.31$  (2H, dd,  $J=7.3, 14.2\text{Hz}$ )、 $4.64$  (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ )、 $6.99$  (1H, br)、  
 $7.14$ – $7.20$  (2H, m)、 $7.80$  (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、 $8.01$  (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、  
 5  $8.32$  (1H, s)、 $8.39$  (1H, dd,  $J=1.7, 8.9\text{Hz}$ )、 $8.96$  (1H, s)、 $9.02$  (1H, s)  
 FABMS. ( $m/z$ ) : 454 ( $M+1$ ) +

#### 実施例 78

- エチル 3- [6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-  
 ナフチルカルボニル] アミノプロピオナート・塩酸塩 (化合物 78) の製造  
 10 6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフトエ酸・  
 塩酸塩 (710 mg) をピリジン-精製水 (9 : 1) の混合溶媒 (60 ml) に  
 溶解し、 $\beta$ -アラニンエチルエステル・塩酸塩 (390 mg) および DCC (1.  
 1 g) を加えて、室温で 1 晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し  
 たのち、残留物にアセトン (40 ml) およびエーテル (80 ml) を加えて析  
 15 出した固体をろ取し、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製し  
 た。得られた生成物をアセトン (80 ml) に溶解したのち、濃塩酸 (1 ml)  
 を加えて析出した白色固体をろ取して、化合物 78 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6, \text{D}_2\text{O}/\text{TMS}$ ) :

- $\delta = 1.14$  (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ )、 $2.41$  (3H, s)、 $2.60$  (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ )、  
 20  $3.53$  (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ )、 $4.04$  (2H, dd,  $J=7.3, 14.2\text{Hz}$ )、 $6.52$  (1H, s)、  
 $7.99$  (1H, dd,  $J=1.7, 8.6\text{Hz}$ )、 $8.11$ – $8.20$  (3H, m)、 $8.47$  (1H, s)、 $8.72$  (1H, s)  
 FABMS ( $m/z$ ) : 380 ( $M+1$ ) +

#### 実施例 79

- 3- [6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-ナフチ  
 25 ルカルボニル] アミノプロピオン酸 (化合物 79) の製造

エチル 3- [6- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) -2-  
 ナフチルカルボニルアミノ] プロピオナート・塩酸塩 (408 mg) を精製水  
 (15 ml) に懸濁し、室温下で 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml)  
 を加えて、30 分間攪拌した。反応液を酢酸で中和したのち、析出した白色固体

をろ取して、化合物 79 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O/TMS) :

$\delta$  = 2.35 (3H, s)、2.61 (2H, t, J=6.9Hz)、3.56 (3H, t, J=6.9Hz)、6.30 (1H, s)、  
8.00 (1H, d, J=8.6Hz)、8.13-8.26 (3H, m)、8.48 (1H, s)、8.74 (1H, s)

5 FABMS (m/z) : 352 (M+1) +

#### 実施例 80

N-2-(N', N'-ジメチルアミノ)エチル 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトエ酸アミド・二塩酸塩 (化合物 80) の製造

- 10 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフトエ酸・塩酸塩 (260 mg) をピリジン-精製水 (9:1) の混合溶媒 (13 ml) に溶解し、N, N-ジメチルエチレンジアミン・二塩酸塩 (150 mg) および DCC (400 mg) を加えて、室温で 1 晩撹拌した。反応液をろ過したのち、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物にアセトン (25 ml) およびエーテル (50
- 15 ml) を加えて析出した固体をろ取し、シリカゲルカラムカラム (2-ブタノン-水-ギ酸) で精製した。得られた生成物をアセトン (100 ml) に溶解したのち、濃塩酸 (1 ml) を加え、析出した淡黄色固体をろ取して、化合物 80 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O/TMS) :

- 20  $\delta$  = 2.39 (3H, s)、2.84 (6H, s)、3.32 (2H, t, J=5.6Hz)、3.69 (3H, t, J=5.6Hz)、  
6.46 (1H, s)、8.15-8.27 (4H, m)、8.61 (1H, d, J=5.6Hz)、  
8.74 (1H, d, J=5.6Hz)

FABMS (m/z) : 351 (M+1) +

#### 実施例 81

- 25 エチル 2-[6-(2-アミノエトキシ)-2-ナフチル]-4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボキシラート・二塩酸塩 (化合物 81) の製造

エチル 2-[6-(2-t-ブトキシカルボニルアミノエトキシ)-2-ナフチル]-4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボキシラート (280 mg) に 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 (5 ml) を加え、室温で 3 時間撹拌した。析出し

た黄色固体をろ取して、化合物 8 1 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , D $_2$ O/TMS) :

$\delta$  = 1. 29 (3H, t,  $J$ =6. 9Hz)、3. 32 (2H, m)、4. 27 (2H, dd,  $J$ =6. 9, 14. 2Hz)、

4. 83 (2H, m)、7. 12-7. 18 (2H, m)、7. 76 (1H, d,  $J$ =8. 9Hz)、

5 7. 95 (1H, d,  $J$ =8. 9Hz)、8. 33 (1H, d,  $J$ =8. 9Hz)、8. 87 (1H, s)、8. 98 (1H, s)

F A B M S  $_{(m/z)}$  : 3 5 4 (M+1) +

## 実施例 8 2

2- [6- (2-  $t$ -ブトキシカルボニルアミノエトキシ) -2-ナフチル]  
-4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボン酸 (化合物 8 2) の製造

- 10 エチル 2- [6- (2-  $t$ -ブトキシカルボニルアミノエトキシ) -2-ナ  
フチル] -4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボキシラート (9 0 7 m g) の  
エタノール (2 0 m l) 溶液に 2 規定水酸化カリウム水溶液 (4 m l) を加え、  
室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸で中和し、活性炭 (1 0 0 m g) を加えて  
均一に攪拌したのち、不溶物をろ去し、ろ液に精製水 (2 5 0 m l) を加えて 1  
15 時間攪拌した。析出した固体をろ取し、精製水で洗浄して、化合物 8 2 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , D $_2$ O/TMS) :

$\delta$  = 1. 30 (9H, s)、3. 41 (2H, t,  $J$ =5. 6Hz)、4. 61 (2H, t,  $J$ =5. 6Hz)、

7. 13 (1H, d,  $J$ =8. 9Hz)、7. 17 (1H, s)、7. 76 (1H, d,  $J$ =8. 9Hz)、

7. 96 (1H, d,  $J$ =8. 9Hz)、8. 35 (1H, d,  $J$ =8. 9Hz)、8. 90 (1H, s)、

20 8. 96 (1H, d,  $J$ =2. 6Hz)

F A B M S  $_{(m/z)}$  : 4 2 6 (M+1) +

## 実施例 8 3

2- [6- (2-アミノエトキシ) -2-ナフチル] -4-ヒドロキシ-5-  
ピリミジンカルボン酸・二塩酸塩 (化合物 8 3) の製造

- 25 2- [6- (2-  $t$ -ブトキシカルボニルアミノエトキシ) -2-ナフチル]  
-4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボン酸 (3 8 3 m g) に 4 規定塩酸-ジ  
オキサン溶液 (7 m l) を加え、室温で 4 時間攪拌した。析出した固体をろ取し  
たのち、アセトンで洗浄して、化合物 8 3 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , D $_2$ O/TMS) :

$\delta$  = 3.33 (2H, t,  $J$ =5.0 Hz)、4.86 (2H, t,  $J$ =5.0 Hz)、7.13-7.19 (2H, m)、  
7.77 (1H, d,  $J$ =8.9 Hz)、7.96 (1H, d,  $J$ =8.9 Hz)、8.31 (1H, d,  $J$ =8.9 Hz)、  
8.65 (1H, d,  $J$ =2.0 Hz)、8.90 (1H, s)、9.01 (1H, d,  $J$ =1.3 Hz)

FABMS ( $m/z$ ) : 326 ( $M+1$ ) +

## 5 実施例 8 4

エチル 4-メトキシ-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシレート (化合物 8 4) の製造

エチル 4-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシレート (3.1 g) を DMF (100 ml) に溶解し、無水炭

- 10 酸カリウム (4.2 g) を加え室温で 1 時間攪拌したのち、ヨウ化メチル (3.1 g) を加えて 20 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物をクロロホルム-精製水で分配した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (トルエン-クロロホルム) で精製して、化合物 8 4 を白色固体として得た。

## 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta$  = 1.33 (3H, t,  $J$ =6.9 Hz)、3.92 (3H, s)、4.19 (3H, s)、4.31-4.34 (2H, m)、  
7.24 (1H, d,  $J$ =8.6 Hz)、7.41 (1H, s)、7.94 (1H, d,  $J$ =8.6 Hz)、  
8.04 (1H, d,  $J$ =8.6 Hz)、8.47 (1H, d,  $J$ =8.6 Hz)、8.97 (1H, s)、9.02 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 339 ( $M+1$ ) +

## 20 実施例 8 5

4-メトキシ-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボン酸 (化合物 8 5) の製造

エチル 4-メトキシ-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシレート (248 mg) のエタノール (8 ml) 溶液に 2 規定水酸化

- 25 カリウム水溶液 (2 ml) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を希塩酸水溶液で中和したのち、精製水 (50 ml) を加えて 30 分間攪拌した。析出した固体をろ取し、精製水およびエタノールで洗浄して、化合物 8 5 を得た。

## $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta$  = 3.93 (3H, s)、4.18 (3H, s)、7.24 (1H, dd,  $J$ =2.6, 8.9 Hz)、

7.40 (1H, d, J=2.3Hz)、7.94 (1H, d, J=8.9Hz)、8.04 (1H, d, J=8.9Hz)、  
8.47 (1H, dd, J=1.3, 8.6Hz)、8.97 (1H, s)、9.03 (1H, s)、13.24 (1H, br)

FABMS (m/z) : 311 (M+1) +

#### 実施例 86

#### 5 エチル 4-アミノ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシラート (化合物 86) の製造

2-アミジノ-6-ナフトール・メタンスルホン酸塩 (14.1 g) のエタノール (200 ml) 溶液にエトキシメチレンシアノ酢酸エチル (9.7 g) およびナトリウム メトキシド (5.9 g) を加えて室温で20時間攪拌した。析出した固体をろ取り、エタノールで洗浄したのち、精製水 (200 ml) および濃塩酸 (1 ml) を加えて室温で30分間攪拌した。析出した固体をろ取り、精製水およびメタノールで洗浄して、化合物 86 を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ = 1.34 (3H, t, J=7.3Hz)、4.33 (2H, dd, J=7.3, 14.2Hz)、7.12-7.18 (2H, m)、  
15 7.58 (1H, br)、7.77 (1H, d, J=8.9Hz)、7.92 (1H, d, J=8.9Hz)、8.02 (1H, br)、  
8.35 (1H, dd, J=2.0, 8.9Hz)、8.84 (1H, s)、8.88 (1H, s)、10.02 (1H, s)

FABMS (m/z) : 310 (M+1) +

#### 実施例 87

#### 20 4-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボニトリル (化合物 87) の製造

2-アミジノ-6-ナフトール・メタンスルホン酸塩 (14.1 g) のエタノール (200 ml) 溶液にエトキシメチレンシアノ酢酸エチル (9.7 g) およびナトリウム メトキシド (5.9 g) を加えて室温で20時間攪拌した。析出した固体 (化合物 86) をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物に水  
25 (300 ml) および濃塩酸 (6 ml) を加えて30分間攪拌した。析出した固体をろ取り、エタノールで洗浄したのち、DMF (100 ml) に溶解し、活性炭 (10 g) を加えて均一に攪拌した。反応液をろ過したのち、ろ液にエーテル (1500 ml) を加え、室温で3日間攪拌した。析出した固体をろ取したのち、メタノール (100 ml) に溶解し、濃塩酸 (0.5 ml) を加えて室温で20

時間攪拌した。析出した固体をろ取したのち、メタノールで洗浄して、化合物 8 7 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

- 5  $\delta = 7.18-7.21$  (2H, m)、 $7.82$  (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、 $7.92$  (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、  
 $8.12$  (1H, dd,  $J=2.0, 8.9\text{Hz}$ )、 $8.74$  (2H, s)、 $10.29$  (1H, s)、 $13.58$  (1H, br)  
 F A B M S ( $m/z$ ) : 264 ( $M+1$ ) +

#### 実施例 8 8

2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボキシアミジン・塩酸塩 (化合物 8 8) の製造

- 10 2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボニトリル (790 mg) をメタノール (100 ml) に溶解し、氷冷下で塩化水素ガスを飽和するまで通じたのち、密栓をして室温で2日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物をメタノール (50 ml) に溶解し、氷冷下でアンモニアガスを飽和するまで通じた後、密栓をして3日間攪拌した。反応液  
 15 を減圧下で濃縮したのち、残留物に10%塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ取したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール-酢酸) で精製した。得られた生成物に10%塩酸水溶液を加え、析出した固体をろ取したのち、アセトンで洗浄して、化合物 8 8 を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

- 20  $\delta = 7.21-7.24$  (2H, m)、 $7.85$  (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、 $7.95$  (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、  
 $8.17$  (1H, dd,  $J=2.0, 8.9\text{Hz}$ )、 $8.82$  (1H, s)、 $9.04$  (3H, s)、 $9.51$  (2H, br)、  
 $10.41$  (1H, br)  
 F A B M S ( $m/z$ ) : 281 ( $M+1$ ) +

#### 実施例 8 9

- 25 4-アミノ-2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -5-ピリミジンカルボン酸 (化合物 8 9) の製造

エチル 4-アミノ-2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -5-ピリミジンカルボキシレート (329 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に2規定水酸化カリウム水溶液 (5 ml) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液を減圧下



で濃縮したのち、残留物を希塩酸水溶液で中和し、析出した固体をろ取したのち、精製水で洗浄して、化合物 89 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta = 7.20\text{--}7.23$  (2H, m)、 $7.80$  (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、 $7.89$  (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、  
5  $8.30$  (1H, dd,  $J=1.7, 8.9\text{Hz}$ )、 $8.77$  (1H, s)、 $8.89$  (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) :  $282$  ( $M+1$ ) +

#### 実施例 90

6- (4-アミノ-5-カルボキシ-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシ酢酸 (化合物 90) の製造

- 10 エチル 2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -4-アミノ-5-ピリミジンカルボキシレート (1.6 g) を DMF (100 ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (1.5 g) およびヨウ化カリウム (83 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、臭化酢酸メチル (841 mg) を加えて 20 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に精製水 (500 ml) を加えて 1 時間攪拌し、析出した固体を
- 15 ろ取したのち、シリカゲルカラム (ヘキサノ-クロロホルム) で精製して、メチル 6- (4-アミノ-5-エトキシカルボニル-2-ピリミジニル-2-ナフチルオキシアセタート) を白色固体として得た。得られたメチル 6- (4-アミノ-5-エトキシカルボニル-2-ピリミジニル) -2-ナフチルオキシアセタート (381 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に 2 規定水酸化カリウム水溶
- 20 液 (4 ml) を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物を希塩酸で中和し、析出した固体をろ取したのち、精製水で洗浄して、化合物 90 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta = 3.44$  (2H, br)、 $4.87$  (2H, s)、 $7.82$  (1H, dd,  $J=2.3, 8.9\text{Hz}$ )、  
25  $7.35$  (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )、 $7.86\text{--}8.04$  (4H, m)、 $8.43$  (1H, dd,  $J=1.7, 8.9\text{Hz}$ )、  
 $8.89$  (1H, s)、 $8.91$  (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) :  $340$  ( $M+1$ ) +

#### 実施例 91

エチル 5-エトキシカルボニル-2- (6-エトキシカルボニルメトキシ-

2-ナフチル)-4-ピリミジニルオキシアセタート (化合物91) の製造

- エチル 2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボキシラート (3.1 g) をDMF (100 ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (4.2 g) およびヨウ化カリウム (166 mg) を加え、室温で15時間攪拌したのち、臭化酢酸エチル (3.7 g) を加えて20時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物をクロロホルム-精製水で分配した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物にヘキサン (200 ml) を加え、析出した固体をろ取したのち、メタノールで洗浄して、化合物91を得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta$  = 1.18-1.27 (6H, m)、1.35 (3H, t,  $J$ =6.9Hz)、4.17-4.26 (4H, m)、  
4.35 (2H, dd,  $J$ =6.9, 14.2Hz)、4.96 (2H, s)、5.21 (2H, s)、  
7.31 (1H, dd,  $J$ =2.3, 8.9Hz)、7.39 (1H, d,  $J$ =2.3Hz)、  
7.92 (1H, d,  $J$ =8.9Hz)、8.01 (1H, d,  $J$ =8.9Hz)、8.34 (1H, dd,  $J$ =1.3, 8.9Hz)、  
8.88 (1H, s)、9.10 (1H, s)

- 15

FABMS ( $m/z$ ) : 483 ( $M+1$ ) +

#### 実施例92

5-カルボキシ-2-(6-カルボキシメトキシ-2-ナフチル)-4-ピリミジニルオキシ酢酸 (化合物92) の製造

- 20 エチル 5-エトキシカルボニル-2-(6-エトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチル)-4-ピリミジニルオキシアセタート (2.4 g) のメタノール (140 ml) 溶液に2規定水酸化カリウム水溶液 (25 ml) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液に活性炭 (2 g) を加えて均一に攪拌したのち、ろ過した。ろ液を濃塩酸で中和し、室温で1時間攪拌したのち、析出した固体をろ取し、精製水で洗浄して、化合物92を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta$  = 4.79 (2H, s)、5.07 (2H, s)、7.27 (1H, dd,  $J$ =2.6, 8.9Hz)、  
7.34 (1H, d,  $J$ =2.6Hz)、7.88 (1H, d,  $J$ =8.9Hz)、7.99 (1H, d,  $J$ =8.9Hz)、  
8.39 (1H, dd,  $J$ =1.7, 8.9Hz)、8.89 (1H, s)、8.99 (1H, s)

FABMS (m/z) : 397 (M-1) -

### 実施例 9 3

エチル 4-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシラート (化合物 9 3) の製造

- 5 エチル 4-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシラート (3.1 g) を DMF (100 ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (1.7 g) を加え室温で 1 時間攪拌したのち、ヨウ化メチル (1.4 g) を加えて 20 時間攪拌した。反応液をろ過したのち、ろ液に精製水 (400 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した固体をろ取したのち、シリカ
- 10 ゲルカラム (ヘキサノ-クロロホルム) で精製して、化合物 9 3 を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ = 1.33 (3H, t, J=6.9Hz)、4.17 (3H, s)、4.31 (2H, dd, J=6.9, 14.2Hz)、

7.15-7.20 (2H, m)、7.81 (1H, d, J=8.9Hz)、7.98 (1H, d, J=8.9Hz)、

- 15 8.39 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.92 (1H, s)、9.00 (1H, s)、10.13 (1H, s)

FABMS (m/z) : 325 (M+1) +

### 実施例 9 4

4-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボン酸 (化合物 9 4) の製造

- 20 エチル 4-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-ピリミジンカルボキシラート (649 mg) のメタノール (20 ml) 溶液に 2 規定水酸化カリウム水溶液 (8 ml) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物を希塩酸で中和し、析出した固体をろ取したのち、精製水で洗浄して、化合物 9 4 を黄色固体として得た。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

δ = 4.18 (3H, s)、7.16-7.21 (2H, m)、7.82 (1H, d, J=8.9Hz)、

7.99 (1H, d, J=8.9Hz)、8.42 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz)、8.94 (1H, s)、

9.03 (1H, s)

FABMS (M/z) : 297 (M+1) +

## 実施例 9 5

2- (6-ヒドロキシ-1-ナフチル) -6-メチルピリミジン-4-オール  
(化合物 9 5) の合成

- 1-カルボキシ-6-ナフチル アセタート (5.1 g) を酢酸エチル (100 ml) に懸濁し、5 塩化りん (23 g) を加え、室温で2日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物にエーテル (400 ml) を加え、氷冷下で5分間アンモニアガスを通じたのち、密栓して室温で30分間攪拌した。析出した固体をろ取り、精製水およびエーテルで洗浄して、1-カルバモイル-6-ナフチル アセタートを白色固体として得た。得られた1-カルバモイル-6-ナフチル
- 10 アセタート (3 g) を塩化メチレン (15 ml) に溶解し、窒素気流下でトリエチルオキソニウムテトラフルオロボレート (2.9 g) を加え、室温で一晩攪拌した。析出した固体をろ去し、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を無水メタノール (30 ml) に溶解し、氷冷下で20分間アンモニアガスを通じたのち、密栓をして室温で攪拌した。2時間後、反応液を再度、冷却し、20分間アンモニア
- 15 ガスを通じたのち、密栓をして2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物をエーテルで洗浄したのち、少量のメタノールに溶解した。エーテル (500 ml) を加えたのち、濃塩酸を加え、析出した固体をろ取して、1-アミジノ-6-ナフトール・塩酸塩を褐色固体として得た。金属ナトリウム (140 mg) のメタノール (70 ml) 溶液を調製し、1-アミジノ-6-ナフトール
- 20 ・塩酸塩 (500 mg) およびアセト酢酸エチル (0.35 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物を1規定塩酸水溶液および精製水で洗浄し、ろ取して、化合物 9 5 を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

- 25  $\delta$  = 2.12 (3H, s)、5.78 (1H, s)、7.07-7.11 (2H, m)、7.34 (1H, t,  $J$  = 7.6 Hz)、  
7.48 (1H, d,  $J$  = 6.3 Hz)、7.59 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz)、8.40 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz)

FABMS ( $m/z$ ) : 253 ( $M+1$ ) +

## 実施例 9 6

6- [2- (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) エチル] -2

ーナフチルオキシ酢酸（化合物 9 6）の製造

- 6-ブロモ-2-ナフトール（22.3 g）および無水炭酸カリウム（17.9 g）のDMF（200 ml）溶液に臭化酢酸メチル（11.4 ml）を加えて1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残留物に精製水（1000 ml）を加え、析出した白色固体をろ取して、メチル 6-ブロモ-2-ナフチルオキシアセタートを得た。得られた、メチル 6-ブロモ-2-ナフチルオキシアセタート（5.0 g）をDMF（17 ml）に溶解し、アクリロニトリル（1.3 ml）、酢酸パラジウム（4 mg）、トリ-*o*-トリルホスフィン（10 mg）、および酢酸ナトリウム（1.7 g）を加えて130℃で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-希塩酸水溶液で分配し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム（クロロホルム-メタノール）で精製して、白色固体を得た。得られた、メチル 6-（2-シアノエチル）-2-ナフチルオキシアセタート（900 mg）を酢酸エチル（10 ml）に溶解し、10%パラジウム活性炭（90 mg）を加えて、水素気流下で3日間攪拌した。反応液をろ過したのち、ろ液を減圧下で濃縮してシリカゲルカラム（ヘキサネ-酢酸エチル）で精製して、白色固体を得た。得られた、メチル 6-（2-シアノエチル）-2-ナフチルオキシアセタート（650 mg）をメタノール（10 ml）に溶解し、室温下で塩酸ガスを飽和するまで通じたのち、密栓をして2日間攪拌した。反応液にエーテルを加え、析出固体をろ取した。得られた固体をメタノール（10 ml）に溶解し、室温下でアンモニアガスを飽和するまで通じたのち、密栓をして4日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物にエーテルを加えて析出した固体をろ取して、白色固体を得た。ナトリウムメトキシド（87 mg）のメタノール（10 ml）溶液に、ここで得られたメチル 6-（2-アミジノエチル）-2-ナフチルオキシアセタート・塩酸塩（310 mg）にアセト酢酸エチル（0.16 ml）を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-1規定塩酸水溶液で分配し、酢酸エチル層を精製水および飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、化合物 9 6 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) :

$\delta$  = 2.17 (3H, s)、2.86 (2H, dd,  $J$ =6.3, 9.6Hz)、3.09 (2H, dd,  $J$ =6.3, 9.6Hz)、  
4.54 (2H, s)、6.03 (1H, s)、7.22-7.28 (2H, m)、7.37 (1H, m)、7.67-  
7.81 (3H, m)、12.32 (1H, br)

FABMS ( $m/z$ ) : 339 ( $m+1$ ) +

## 5 実施例 97

メチル 5-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (化合物 97) の製造

2-(6-ヒドロキシ-1-ナフチル)-6-メチルピリミジン-4-オール (1.5 g) および無水炭酸カリウム (1.3 g) を DMF (10 ml) に懸濁し、室温下で臭化酢酸メチル (0.48 ml) を加え、40°C で 2 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製して、化合物 97 を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta$  = 2.55 (3H, s)、3.71 (3H, s)、5.07 (2H, s)、7.06 (1H, s)、  
7.11 (1H, dd,  $J$ =2.3, 9.2Hz)、7.22 (1H, d,  $J$ =2.3Hz)、7.51 (1H, t,  $J$ =7.6Hz)、  
7.75 (1H, d,  $J$ =7.6Hz)、7.86 (1H, d,  $J$ =8.3Hz)、8.33 (1H, d,  $J$ =9.2Hz)

FABMS ( $m/z$ ) : 325 ( $m+1$ ) +

## 実施例 98

5-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸 (化合物 98) の製造

メチル 5-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート (94 mg) をメタノール (2 ml) に溶解し、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、希塩酸を加えて中和し、析出した固体をろ取して、化合物 98 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) :

$\delta$  = 2.49 (3H, s)、4.93 (2H, s)、6.90 (1H, s)、7.11 (1H, dd,  $J$ =2.3, 9.2Hz)、  
7.18 (1H, s)、7.46 (1H, t,  $J$ =7.6Hz)、7.75 (1H, d,  $J$ =7.0Hz)、  
7.80 (1H, d,  $J$ =7.6Hz)、8.51 (1H, d,  $J$ =9.2Hz)、9.77 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 311 ( $m+1$ ) +

#### 実施例 99

1-メチル-3-メトキシカルボニルメチル-5-(6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチルメチレン)ヒダントイン (化合物 99) の製造

- 5 6-ヒドロキシ-2-ナフトアルデヒド (1.2 g) および 1-メチルヒダントイン (800 mg) をエタノール (40 ml) に溶解し、ピペリジン (1.5 ml) を加えて一晩加熱還流した。反応液を冷却したのち、析出した固体をろ取して、黄橙色固体を得た。得られた固体および無水炭酸カリウム (540 mg) を DMF (20 ml) に懸濁し、臭化酢酸メチル (480 mg) を加えて室温で
- 10 1 晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、残留物をクロロホルム-精製水で分配した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮後、シリカゲルカラム (クロロホルム) で精製して、化合物 99 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) :

- 15  $\delta = 3.30$  (3H, s)、3.78 (3H, s)、3.84 (3H, s)、4.39 (2H, s)、4.77 (2H, s)、6.42 (1H, s)、7.06 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ )、7.23 (1H, dd,  $J=2.6, 9.2\text{Hz}$ )、7.70 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )、7.80 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ )、8.05 (1H, dd,  $J=1.7, 8.6\text{Hz}$ )、8.33 (1H, s)

FABMS ( $m/z$ ) : 413 ( $M+1$ ) +

#### 20 実施例 100

1-メチル-3-メトキシカルボニルメチル-5-(6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチルメチレン)ヒダントイン-2-イミド (化合物 100) の製造

- 25 6-ヒドロキシ-2-ナフトアルデヒド (2 g) およびクレアチニン (1.3 g) をメタノール (60 ml) に溶解し、ピペリジン (2.3 ml) を加えて一晩加熱還流した。反応液を冷却したのち、析出した固体をろ取し、エタノールで洗浄した。得られた固体および無水炭酸カリウム (1 g) を DMF (35 ml) に懸濁し、臭化酢酸メチル (900 mg) を加えて室温で 1 晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したのち、シリカゲルカラム (クロロホルム) で

精製して、化合物 100 を得た。

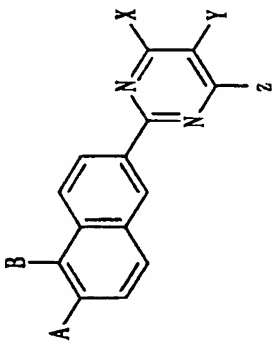
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) :

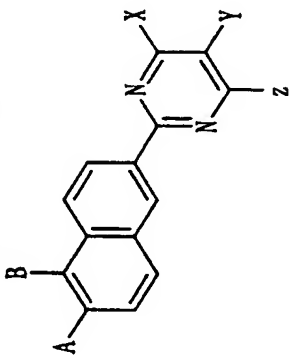
$\delta = 3.25$  (3H, s)、 $3.78$  (3H, s)、 $3.83$  (3H, s)、 $4.47$  (2H, s)、 $4.76$  (2H, s)、  
6.23 (1H, s)、7.05 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )、7.21 (1H, dd,  $J=2.6, 9.2\text{Hz}$ )、  
5      7.68 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、7.78 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、7.98 (1H, dd,  $J=1.7, 8.6\text{Hz}$ )、  
8.24 (1H, s)

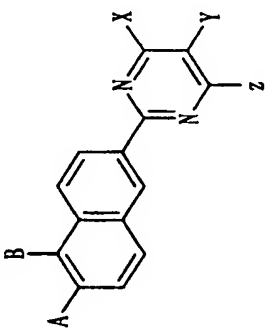
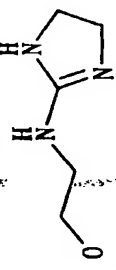
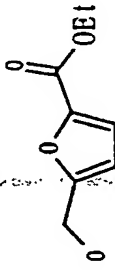
FABMS ( $m/z$ ) : 412 ( $M+1$ ) +

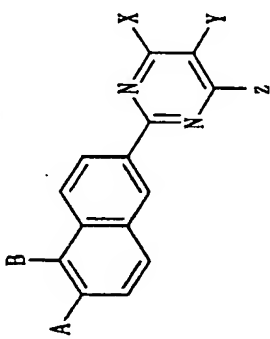
以上の実施例で得られた化合物を表 1 に示す。

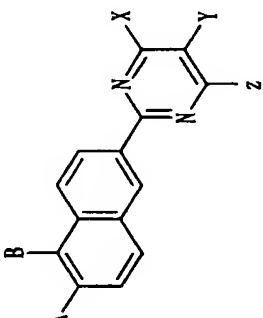


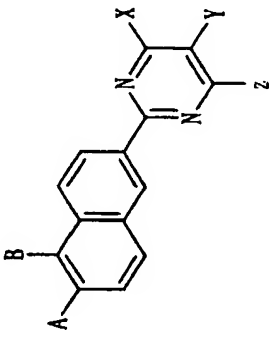
							化合物No	A	B	X	Y	Z	塩
1	OH	H	Me	H	OH		1	OH	H	Me	H	OH	
2	OH	H	H	COOEt	OH		2	OH	H	H	COOEt	OH	
3	OH	H	NH <sub>2</sub>	H	OH		3	OH	H	NH <sub>2</sub>	H	OH	
4	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	Me	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		4	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	Me	H	OH	HCl
5	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>	H	Me	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>		5	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>	H	Me	H	OH	HCl
6	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>	H	Me	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>		6	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>	H	Me	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>	2·HCl
7	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	H	Me	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		7	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	H	Me	H	OH	HCl
8	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHMe	H	Me	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHMe		8	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHMe	H	Me	H	OH	HCl
9	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	H	Me	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>		9	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	H	Me	H	OH	HCl

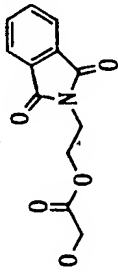
	化合物No	A	B	X	Y	Z	塩
	10	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Et) <sub>2</sub>	H	Me	H	OH	HCl
	11	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Bzl) <sub>2</sub>	H	Me	H	OH	HCl
	12	OCH <sub>2</sub> COOMe	H	Me	H	OH	
	13	OCH <sub>2</sub> COOMe	H	Me	H	OCH <sub>2</sub> COOMe	
	14	OCH <sub>2</sub> COOH	H	Me	H	OH	
	15	OCH <sub>2</sub> COONa	H	Me	H	OH	
	16	OCH <sub>2</sub> COOK	H	Me	H	OH	
	17	OCH <sub>2</sub> COOH	H	Me	H	OSO <sub>3</sub> H	

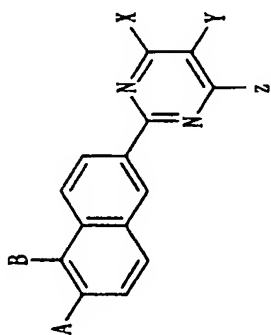
	化合物No	A	B	X	Y	Z	塩
	18		H	Me	H	OH	HCl
	19	$O(CH_2)_2N(CH_2CH=CH_2)_2$	H	Me	H	OH	HCl
	20		H	Me	H	OH	
	21	OH	$CH_2CONH_2$	Me	H	OH	
	22	$O(CH_2)_2N(Me)_2$	$CH_2CONH_2$	Me	H	OH	
	23	$OCH_2COOEt$	$CH_2CONH_2$	Me	H	OH	
	24	$OCH_2COOH$	$CH_2CONH_2$	Me	H	OH	

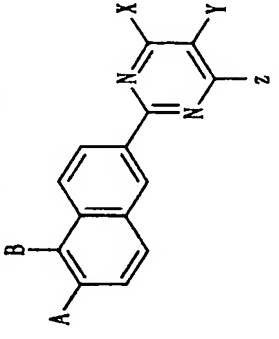
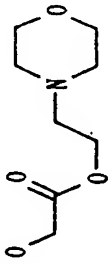
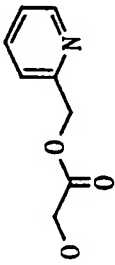
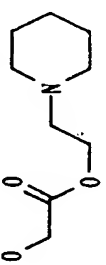
						
化合物No	A	B	X	Y	Z	塩
25	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	Me	H	OH	
26	OCH <sub>2</sub> Ph	H	Me	H	OH	
27	OCH <sub>2</sub> CON(Me) <sub>2</sub>	H	Me	H	OH	
28	OCH <sub>2</sub> CON(Me) <sub>2</sub>	H	Me	H	OCH <sub>2</sub> CON(Me) <sub>2</sub>	
29	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBoc	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	Me	H	OH	
30	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	Me	H	OH	HCl
31	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCOCH <sub>2</sub> COOEt	H	Me	H	OH	
32	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> COOH	H	Me	H	OH	HCl
33	OCH <sub>2</sub> COOH	H	Me	H	OCH <sub>2</sub> COOH	

						
化合物No	A	B	X	Y	Z	塩
34	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOEt	H	Me	H	OH	
35	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOEt	H	Me	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOEt	
36	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	H	Me	H	OH	
37	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	H	Me	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	
38	OH	H	OH	H	OH	
39	OCH <sub>2</sub> COOMe	H	OH	H	OH	
40	OCH <sub>2</sub> COOMe	H	OCH <sub>2</sub> COOMe	H	OH	
41	OH	H	Me	H	Cl	
42	OH	H	Me	H	H	

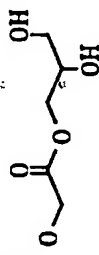
						
化合物No	A	B	X	Y	Z	塩
43	OCH <sub>2</sub> COOMe	H	Me	H	H	
44	OCH <sub>2</sub> COOH	H	Me	H	H	
45	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	Me	H	H	HCl
46	OCOOMe	H	Me	H	OH	
47	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COOEt	H	Me	H	OH	
48	CH=CHCOOMe	H	Me	H	OH	
49	OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	Me	H	OH	HCl
50	OCH <sub>2</sub> COOH	H	Me	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	HCl
51	OCH <sub>2</sub> COOH	H	Me	H	OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	HCl

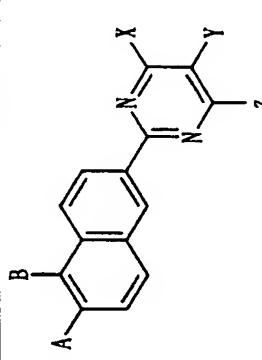
化合物No	A	B	X	Y	Z	塩
52	OCH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Me	H	OH	HCl
53	OCH <sub>2</sub> COOH	H	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> NH <sub>2</sub>	OH	HCl
54	OCH <sub>2</sub> COOH	I	Me	H	OH	
55	OCH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> Ph	H	Me	H	OH	
56	OCH <sub>2</sub> COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> Me	H	Me	H	OH	
57	OCH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> OMe	H	Me	H	OH	
58	OCH <sub>2</sub> CO(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	H	Me	H	OH	
59		H	Me	H	OH	

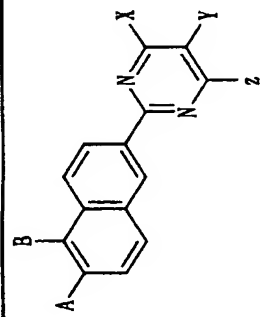
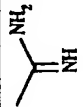


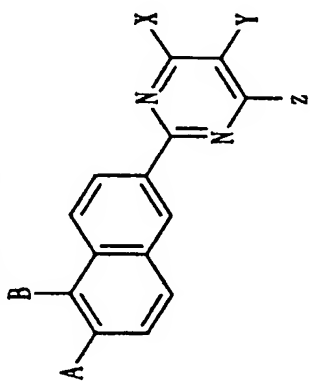
						
化合物No	A	B	X	Y	Z	塩
60	$\text{OCH}_2\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$	H	Me	H	OH	
61		H	Me	H	OH	
62		H	Me	H	OH	
63		H	Me	H	OH	
64	$\text{OCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOtBu}$	H	Me	H	OH	
65	$\text{OCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{Me})_2$	H	Me	H	OH	

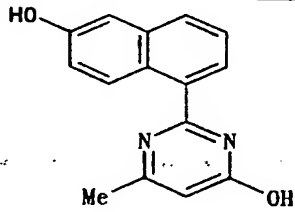
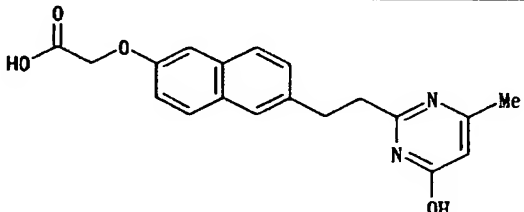
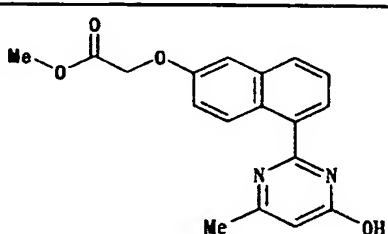
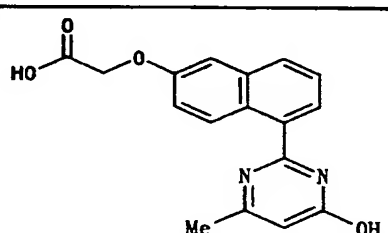
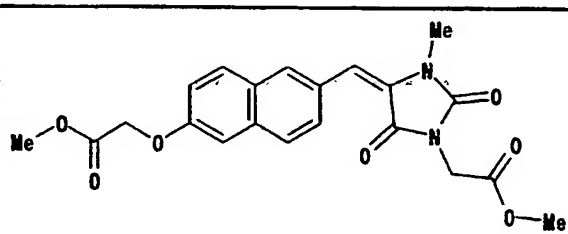
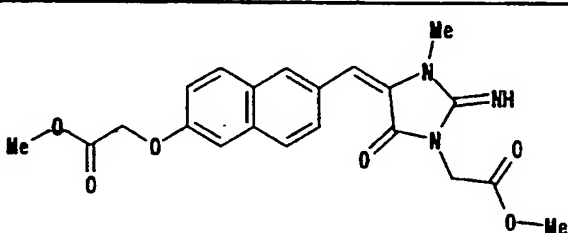


化合物No	A	B	X	Y	Z	塩
66	OCH <sub>2</sub> COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	H	Me	H	OH	
67		H	Me	H	OH	
68	OCH <sub>2</sub> COOH	H	H	H	H	
69	OCH <sub>2</sub> COOH	H	Me	H	Cl	
70	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOMe	H	Me	H	OH	
71	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	H	Me	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	
72	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	H	Me	H	OH	
73	COOH	H	Me	H	OH	HCl

<div></div>	化合物No	A	B	X	Y	Z	塩
	74	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>	H	Me	H	Cl	2·HCl
	75	OCH <sub>2</sub> COOtBu	H	H	COOH	OH	
	76	COOH	H	Me	H	H	HCl
	77	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCOOtBu	H	H	COOEt	OH	
	78	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOEt	H	Me	H	OH	HCl
	79	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	H	Me	H	OH	
	80	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>	H	Me	H	OH	2·HCl
	81	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	COOEt	OH	2·HCl
	82	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBoc	H	H	COOH	OH	

<div></div>						
化合物No	A	B	X	Y	Z	塩
83	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	COOH	OH	2·HCl
84	OCH <sub>3</sub>	H	H	COOEt	OCH <sub>3</sub>	
85	OCH <sub>3</sub>	H	H	COOH	OCH <sub>3</sub>	
86	OH	H	NH <sub>2</sub>	COOEt	H	
87	OH	H	H	CN	OH	
88	OH	H	H		OH	HCl
89	OH	H	NH <sub>2</sub>	COOH	H	
90	OCH <sub>2</sub> COOH	H	NH <sub>2</sub>	COOH	H	
91	OCH <sub>2</sub> COOEt	H	H	COOEt	OCH <sub>2</sub> COOEt	

						
化合物No	A	B	X	Y	Z	塩
92	OCH <sub>2</sub> COOH	H	H	COOH	OCH <sub>2</sub> COOH	
93	OCH <sub>3</sub>	H	H	COOEt	OH	
94	OCH <sub>3</sub>	H	H	COOH	OH	

化合物No		塩
95		
96		
97		
98		
99		
100		

## 製剤処方例 1 (錠剤)

	本発明化合物	1 0 . 0 g
	乳糖	9 . 0 g
	ヒドロキシプロピルセルロース	2 . 0 g
5	結晶セルロース	7 . 7 g
	ステアリン酸マグネシウム	0 . 3 g
	タルク	1 . 0 g

以上を常法により、本発明化合物 1 0 0 m g を含有する錠剤とする。

## 製剤処方例 2 (注射剤)

10	本発明化合物	1 m g
	5 %ブドウ糖注射液	2 m l

以上を常法により注射剤とする。

## 製剤処方例 3 (坐剤)

	本発明化合物	1 0 m g
15	カカオ脂	適量

以上を常法により坐剤とする。

- 本発明化合物は線溶促進作用を有し、優れた血栓溶解作用を発現するため、血栓に関連して起こる疾患に有効である。すなわち、静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳梗塞症、心房細動における心房血栓、播種性血管内凝固 (D I C)、
- 20 糖尿病合併症などの種々の血栓症、緩徐に進行する脳血栓症、血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療並びに血流障害の改善、経皮的経管冠動脈形成術 (P T C A) 後の再狭窄若しくは再閉塞の予防または治療、慢性動脈閉塞症に伴う諸症状の改善、虚血性脳血管障害に伴う血栓・塞栓の治療等、血栓・塞栓症全般の治療薬として、単独で血栓溶解剤、抗血栓剤として、あるいは他の血栓
- 25 溶解剤等の血栓症治療剤と併用することができる。

本発明化合物が線溶促進作用を有し、優れた血栓溶解作用を発現するため、血栓に関連しておこる疾患に有効であることは、以下の実験例によって証明された。

## (1) プラスミン形成促進活性の測定

本発明化合物を、 $1 \times 10^{-2} \text{ M}$  になるようにジメチルスルホキシド (DMS

- ) に溶解し、この調製液を 0.15 M 塩化ナトリウムを含む 20 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4) で  $1.2 \times 10^{-3}$  M に希釈し、本発明化合物溶液を調製する。グルタミン酸タイプヒトプラスミノゲン (終濃度 0.1  $\mu$ M)、ヒト組織換え t-PA (終濃度 50  $\mu$ M) および本発明化合物溶液 (終濃度 300  $\mu$ M)
- 5 をそれぞれ 96 穴マイクロ・タイタープレートに 50  $\mu$ l ずつ添加し、37°C で 1 時間インキュベートする。その後、プラスミンの基質である合成基質溶液 (S-2251, 2 mM) をそれぞれの各ウェルに 50  $\mu$ l ずつ添加し、添加直後に 405 nm の吸光度 (A1) を測定する。その後、37°C で再び 15 分間インキュベートし、405 nm の吸光度 (A2) を測定する。得られる吸光度 (A1 および A2) の差を求め、コントロール (対照) に対する比を求めることによりプラスミン形成促進活性を求めることができる。その結果、本発明化合物が優れたプラスミン形成促進作用を有することが明らかとなった。結果を表 2 に示す。

表 2

化 合 物	プラスミン形成促進作用
なし (対照)	1
2	1.55
5	1.42
6	1.28
8	1.58
11	1.3
13	1.21
14	1.42
15	1.33
17	1.34
19	1.25
22	1.43
23	1.31
26	1.4
31	1.24
33	1.26
34	1.83
36	1.34
37	1.51
39	1.65
40	1.26
41	1.32

表 2 (つづき)

4 2	1 . 4 9
4 3	1 . 2 5
4 4	1 . 4 3
4 5	1 . 5 8
4 9	1 . 4 8
5 0	1 . 2 9
5 1	1 . 3
5 2	1 . 4 6
5 4	1 . 9
5 6	1 . 3 4
5 7	1 . 3 6
6 0	1 . 5 4
6 1	1 . 4 6
6 5	1 . 8 2
6 6	1 . 5 6
6 7	1 . 7 4
6 8	1 . 4 7
6 9	1 . 7 7
7 0	1 . 3
7 1	1 . 6 3
7 4	1 . 8
7 5	1 . 5 8
7 6	1 . 4
7 8	1 . 3
7 9	1 . 4 9
8 0	1 . 5 1
8 1	1 . 3 6
8 2	1 . 6 4
8 4	2 . 0 4
8 5	1 . 3 9
8 7	1 . 2 5
9 2	1 . 3
9 3	1 . 5
9 4	1 . 3
9 6	1 . 5 8
9 7	1 . 3 9
9 8	1 . 4 7
9 9	1 . 7 2
1 0 0	1 . 4



## (2) 経口投与によるマウス肺血栓致死モデルに対する致死改善効果

実験にはd d Y系雄性マウス6週齢を用いて行った。本発明化合物を1 mg / kg (10 ml) になるように蒸留水に懸濁し、4時間絶食させたマウスに経口投与した。病態対照群には、蒸留水を経口投与した。投与6時間後にトロンビン

- 5 (10 U / ml) を尾静脈より1 ml 投与して血栓を誘発し、翌日生死を確認し、生存率を求めた。結果を表3に示す。

表3

化 合 物	生存率 (%)
なし (蒸留水)	20
14	70
36	55
74	60
85	57.9

## (3) 静脈内投与によるマウス肺血栓致死モデルに対する致死改善効果

- 10 実験にはd d Y系雄性マウス6週齢を用いて行った。本発明化合物を0.1 mg / kg (10 ml) になるように5%グルコース溶液に溶解し、4時間絶食させたマウスの左尾静脈より投与した。病態対照群には、5%グルコース溶液を同様に投与した。投与15分後にトロンビン (10 U / ml) を右尾静脈より1 ml 投与して血栓を誘発し、翌日生死を確認し、生存率を求めた。結果を表4に
- 15 示す。

表4

化 合 物	生存率 (%)
なし (5%グルコース)	20
14	80
36	57.9
54	60
68	86.7
69	73.3
71	73.3
74	65
98	73.3

## (4) 経口投与によるラット静脈血栓モデルにおける血栓溶解効果

このモデルは、麻酔下でラットの頸静脈を結紮し、結紮部位に血栓を生じさせる血栓モデルである。本モデルは、頸静脈を狭窄し、狭窄部位に血栓を生じさせ、血栓溶解剤である t-P A や U K の有効性を証明するために使用されているモデルを一部改変して作製した（参考文献：Wessler Stanford, et al., J. Appl. Physiol, 14 (6) ; 943-946 (1959)）。実験には、SD系雄性ラットを用いた。麻酔（エーテルにて吸入麻酔）下でラットの頸静脈を露出した後、縫合糸にて血液を滞留させた状態で結紮した。血液滞留部位にトロンビン 500 単位/ml 30  $\mu$ l を注入し、血液滞留部位にトロンビン血栓を生じさせた。トロンビン注入 2 分後に結紮部位を開放し、頸部を縫合した。トロンビン注入の 30 分後に正向反射の回復を確認後、6-（4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル）-2-ナフチルオキシ酢酸（本発明化合物 14） 10 mg/kg を経口投与した。

本発明化合物投与 3 時間後にエーテル麻酔下で、血栓を作製した頸静脈を摘出した。摘出血管内に残存する血栓を生理食塩液にて洗浄した後、Bio-Rad 社、DC-protein assay 法を用いて、残存血栓蛋白量を測定した。その結果、本発明化合物投与により残存血栓蛋白量が大幅に減少し、本発明化合物の血栓溶解効果が証明された。

（5）経口投与によるハムスター頬袋を用いた動脈血栓モデルにおける有効性  
麻酔下でハムスターの頬袋を露出させ、顕微鏡下、電気および ADP 刺激により微小血管内でおこる血栓形成時間およびその血栓の消失までの時間を計測するモデルである。本モデルは、血小板凝集を伴う動脈血栓モデルで、抗血小板剤等の有効性の評価に用いられている。

実験にはゴールデンハムスターを用いた。6-（4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル）-2-ナフチルオキシ酢酸 10 mg/kg を経口投与した。陽性対照としてチクロピジン 100 mg/kg を同様に経口投与した。チクロピジンは市販されている抗血小板剤で、ADP による血小板凝集を抑制することが報告されている（Yoshiharu Takiguchi et al., Thrombosis and Haematostasis., 1992, 68(4), 460-463(1992)）。

投与 1. 5 時間後に麻酔下で、頬袋を露出させた。顕微鏡下、微小動脈に電気

刺激を与え、ADPを動脈内に放出させて、微小動脈内におこる血栓形成時間およびその血栓の消失までの時間を計測した。

その結果、本発明化合物投与動物の微小動脈内に形成された血栓は、陽性対照群よりも速やかに消失し、本発明化合物の有効性が証明された。

5 (6)  $^{125}\text{I}$ -フィブリンプレートを用いたフィブリン溶解活性亢進作用

6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した後、0.15M塩化ナトリウムを含む20mMリン酸緩衝液(pH7.4)で1 $\mu\text{M}$ に希釈した。T.

Inoueら(Thrombosis and Haemostasis, 79(3), 591-596, 1998)の方法に準じて、フィブリンクロットを作製した。すなわち、125ヨード化フィブリノゲン(1mg/ml)を96穴マイクロタイタープレートの各ウェルに100 $\mu\text{l}$ ずつ添加し、乾燥させた後、トロンビン(0.5単位/ml)を各ウェルに100 $\mu\text{l}$ ずつ添加し、37 $^{\circ}\text{C}$ で3時間インキュベートし、フィブリンクロットを作製した。

15 このフィブリンクロットを20mMリン酸緩衝液で洗浄後、グルタミン酸タイプ-ヒトプラスミノゲン(終濃度1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )、天然型t-PA(終濃度1単位/ml)をそれぞれのウェルに50 $\mu\text{l}$ ずつ添加した。ここに、あらかじめ調製しておいた1 $\mu\text{M}$  6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸溶液を100 $\mu\text{l}$ 添加し、37 $^{\circ}\text{C}$ で1時間インキュベートした後、ウェル中の溶液及び溶液回収後のウェルのそれぞれの放射能活性をガジマーカウンターで測定した。フィブリン溶解活性として、溶液とウェルの放射能活性の和に対する溶液の放射能活性の比率を求めた。コントロール(天然型t-PA及びグルタミン酸タイプ-プラスミノゲン)に対する、本発明化合物添加系のフィブリン溶解活性の比を求めることにより、本発明化合物のフィブリン溶解活性亢進作用を求めることができる。その結果、本発明化合物はコントロール1に対し1.4と、優れたフィブリン溶解活性亢進作用を示した。

(7) 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸を125、250および500mg/kgの用量でSD系ラットに14日間反復経口投与したところ、本発明化合物投与に起因した異常は認められな

かった。

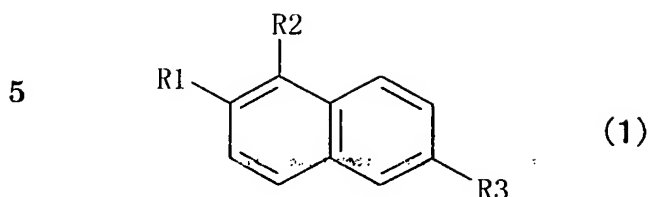
産業上の利用の可能性

本発明により、線溶促進作用を有し、かつ経口投与可能な抗血栓剤、血栓溶解剤が提供される。

5

## 請 求 の 範 囲

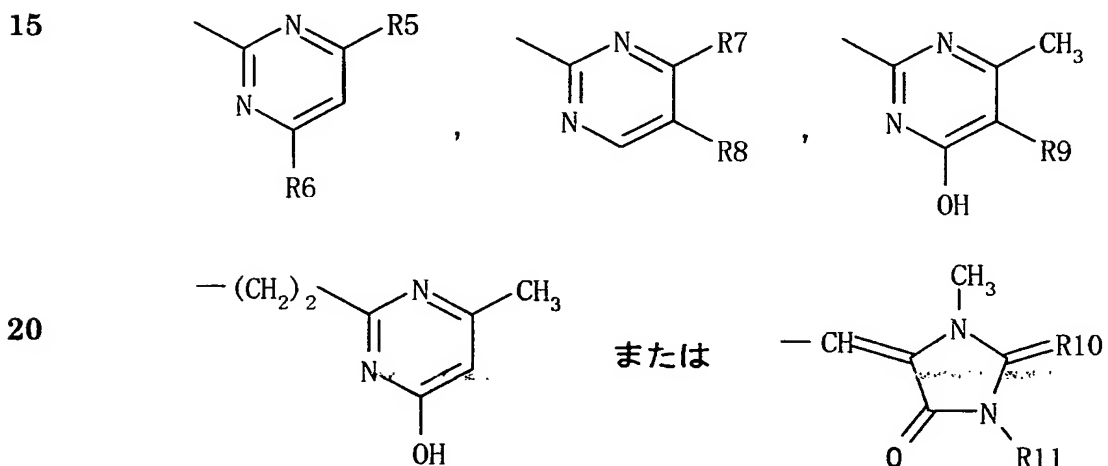
## 1. 式 (1)



(式中、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は異なって、R<sub>1</sub>は水素原子、水酸基、置換基を有していても良い低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、置換基を有する低級アルキル基、置換基を有する低級アルケニル基、 $-\text{COOH}$ または $-\text{CONH}-\text{R}_{12}$  (R<sub>12</sub>は置換基を有する低級アルキル基)を表わし、

R<sub>2</sub>は水素原子、ハロゲン原子または $-\text{CH}_2\text{CONH}-\text{R}_{13}$  (R<sub>13</sub>は水素原子または置換基を有する低級アルキル基)を表わし、

R<sub>3</sub>は



(R<sub>10</sub>は酸素原子またはNH、R<sub>11</sub>は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を表わす)を表わし、

R<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>は同じか又は異なっても良く、

R<sub>5</sub>は水素原子、水酸基、アミノ基または低級アルキル基を表わし、

R<sub>6</sub>は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ または置換基を有する低級アルコキシ基を表わし、

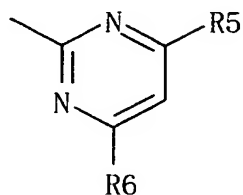
R 7は水酸基、低級アルキル基、アミノ基または低級アルコキシ基を表わし、  
R 8は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、 $-COOH$ 、シアノ基または  
アミノ基を表わし、

R 9は置換基としてアミノ基を有していても良い炭素数 1 から 7 の直鎖または分  
5 枝鎖アルキル基を表わす。

(ただし R 1 が置換基としてフェニル基を有するメトキシ基、

R 3 が

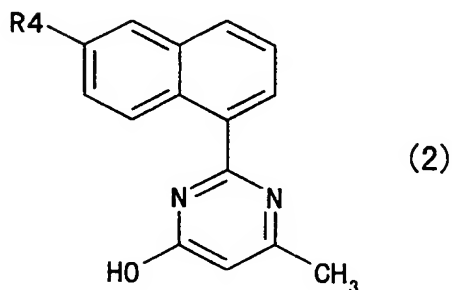
10



(R 5 がメチル基で R 6 が水酸基) の場合は除く)

または式 (2)

15



20 (式中、R 4は水酸基または $-OCH_2COO-R_{14}$  (R 14は水素原子または低級アルキル基) を表わす。)

で表わされる化合物およびそれらの塩化合物並びにそれらの溶媒和物。

2. R 2 が水素原子、R 3 が

である請求項 1 に記載の化合物およびそれらの塩化合物並びにそれらの溶媒和物

25 (ただし R 1 が置換基としてフェニル基を有するメトキシ基、R 5 がメチル基で R 6 が水酸基の場合は除く)。

3. エチル 4-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-5-  
ピリミジンカルボキシレート、2-[6-(2-N, N-ジメチルアミノエトキ  
シ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩、2-N,

- N-ジメチルー {2-[6-(2-N, N-ジメチルアミノエトキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジニル-4-オキシ} エチルアミン・二塩酸塩、6-メチルー2-[6-(3-N-メチルアミノプロポキシ)-2-ナフチル]ピリミジン-4-オール・塩酸塩、2-[6-(2-N, N-ジベンジルアミノエトキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩、メチル 2-(6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチル)-6-メチルー4-ピリミジニルオキシアセタート、6-(4-ヒドロキシ-6-メチルー2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸、ナトリウム 6-(4-ヒドロキシ-6-メチルー2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート、6-(4-ヒドロキシルホニルオキシ-6-メチルー2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸、2-[6-(2-N, N-ジアリルアミノエトキシ)-2-ナフチル]-6-メチルピリミジン-4-オール・塩酸塩、2-(2-N, N-ジメチルアミノエトキシ)-6-(4-ヒドロキシ-6-メチルー2-ピリミジニル)-1-ナフチルアセトアミド、エチル 1-カルバモイルメチルー6-(4-ヒドロキシ-6-メチルー2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート、エチル 3-{2-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチルー2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ]エチル}アミノ-3-オキソプロピオナート、2-(6-カルボキシメトキシ-2-ナフチル)-6-メチルー4-ピリミジニルオキシ酢酸、エチル 4-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチルー2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ]ブチラート、4-[6-(4-ヒドロキシ-6-メチルー2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ]ブタン酸、4-{2-[6-(3-カルボキシプロポキシ)-2-ナフチル]-6-メチルー4-ピリミジニルオキシ}ブタン酸、メチル 6-(4, 6-ジヒドロキシ-2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート、メチル 6-ヒドロキシ-2-(6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチル)-4-ピリミジニルオキシアセタート、6-(4-クロロ-6-メチルー2-ピリミジニル)-2-ナフトール、6-(4-メチルー2-ピリミジニル)-2-ナフトール、メチル 6-(4-メチルー2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシアセタート、6-(4-メチルー2-ピリミジニル)-2-ナフチルオキシ酢酸、2-[6-(4-メチルー2-ピリ

- ミジニル) - 2 - ナフチルオキシ] エチルアミン・塩酸塩、N - 2 - アミノエチル  
 ルー [6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチル  
 オキシ] アセトアミド・塩酸塩、6 - [4 - (3 - アミノプロポキシ) - 6 - メ  
 チル - 2 - ピリミジニル] - 2 - ナフチルオキシ酢酸・塩酸塩、6 - {4 - [N  
 5 - (2 - アミノエチル) アミノカルボニルメトキシ] - 6 - メチル - 2 - ピリミ  
 ジニル} - 2 - ナフチルオキシ酢酸・塩酸塩、1 - [N - (2 - アミノエチル)  
 アミノカルボニルメチル] - 6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジ  
 ニル) - 2 - ナフチルオキシ酢酸・塩酸塩、6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル  
 - 2 - ピリミジニル) - 1 - ヨード - 2 - ナフチルオキシ酢酸、ノナニル 6 -  
 10 (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシアセ  
 タート、メトキシメチル 6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニ  
 ル) - 2 - ナフチルオキシアセタート、2 - N, N - ジメチルアミノエチル 6  
 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシア  
 セタート、2 - モルホリノエチル 6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピ  
 15 リミジニル) - 2 - ナフチルオキシアセタート、N, N - ジメチルアミノカルボ  
 ニルメチル 6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナ  
 フチルオキシアセタート、2 - ヒドロキシエチル 6 - (4 - ヒドロキシ - 6 -  
 メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフチルオキシアセタート、(S) - (+)  
 - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル 6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピ  
 20 リミジニル) - 2 - ナフチルオキシアセタート、6 - (2 - ピリミジニル) - 2  
 - ナフチルオキシ酢酸、6 - (4 - クロロ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) -  
 2 - ナフチルオキシ酢酸、2 - [6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリ  
 ミジニル) - 2 - ナフチルオキシ] エチル アセタート、2 - {2 - [6 - (2  
 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - ナフチル] - 6 - メチル - 4 - ピリミジニルオキ  
 25 シ} エタノール、N - 2 - (N', N' - ジメチルアミノ) エチル 6 - (4 -  
 クロロ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナフトエ酸アミド・二塩酸塩、  
 2 - (6 - t - ブトキシカルボニルメトキシ - 2 - ナフチル) - 4 - ヒドロキシ  
 - 5 - ピリミジンカルボン酸、6 - (4 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - ナ  
 フトエ酸・塩酸塩、エチル 3 - [6 - (4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピ



- リミジニル) - 2-ナフチルカルボニル] アミノプロピオナート・塩酸塩、3-  
 [6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) - 2-ナフチルカル  
 ボニル] アミノプロピオン酸、N-2-(N', N'-ジメチルアミノ) エチル  
 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) - 2-ナフトエ酸ア  
 5 ミド・二塩酸塩、エチル 2-[6-(2-アミノエトキシ) - 2-ナフチル]  
 - 4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボキシラート・二塩酸塩、2-[6-  
 (2-tert-ブトキシカルボニルアミノエトキシ) - 2-ナフチル] - 4-ヒド  
 ロキシ-5-ピリミジンカルボン酸、エチル 4-メトキシ-2-(6-メトキシ  
 - 2-ナフチル) - 5-ピリミジンカルボキシラート、4-メトキシ-2-(6  
 10 -メトキシ-2-ナフチル) - 5-ピリミジンカルボン酸、4-ヒドロキシ-2  
 -(6-ヒドロキシ-2-ナフチル) - 5-ピリミジンカルボニトリル、5-カ  
 ルボキシ-2-(6-カルボキシメトキシ-2-ナフチル) - 4-ピリミジニル  
 オキシ酢酸、エチル 4-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-2-ナフチル) -  
 5-ピリミジンカルボキシラート、4-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-2-  
 15 ナフチル) - 5-ピリミジンカルボン酸、6-[2-(4-ヒドロキシ-6-メ  
 チル-2-ピリミジニル) エチル] - 2-ナフチルオキシ酢酸、メチル 5-  
 (4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) - 2-ナフチルオキシアセ  
 タート、5-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) - 2-ナフチ  
 ルオキシ酢酸、1-メチル-3-メトキシカルボニルメチル-5-(6-メトキ  
 20 シカルボニルメトキシ-2-ナフチルメチレン) ヒダントイン、1-メチル-3  
 -メトキシカルボニルメチル-5-(6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナ  
 フチルメチレン) ヒダントイン-2-イミド。

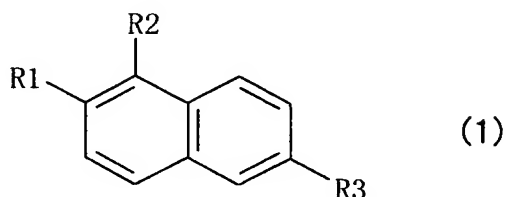
4. 6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) - 2-ナフチル  
 オキシ酢酸およびその塩化合物並びにその溶媒和物。

- 25 5. 2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジニ  
 ル) - 1-ナフチルアセトアミド、  
 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエトキシ) - 6-(4-ヒドロキシ-  
 6-メチル-2-ピリミジニル) - 1-ナフチルアセトアミド、  
 2-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル) ピリミジン-4, 6-ジオール、

エチル 2- (6-ヒドロキシ-2-ナフチル) -4-アミノ-5-ピリミジン  
カルボキシラート、または

エチル 5-エトキシカルボニル-2- (6-エトキシカルボニルメトキシ-2-  
ナフチル) -4-ピリミジニルオキシアセタート。

- 5 6. 請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物を含有する医薬組成物。  
7. 式 (1)

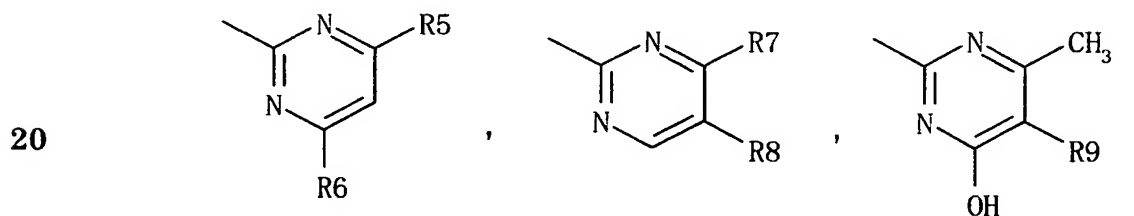


10

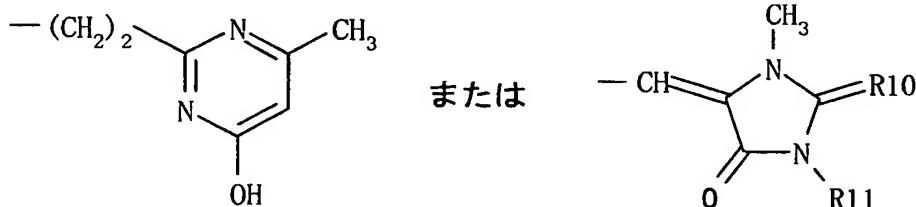
(式中、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は異なって、R<sub>1</sub>は水素原子、水酸基、置換基を有していても良い低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、置換基を有する低級アルキル基、置換基を有する低級アルケニル基、-COOHまたは-CONH-R<sub>12</sub> (R<sub>12</sub>は置換基を有する低級アルキル基) を表わし、

- 15 R<sub>2</sub>は水素原子、ハロゲン原子または-CH<sub>2</sub>CONH-R<sub>13</sub> (R<sub>13</sub>は水素原子または置換基を有する低級アルキル基) を表わし、

R<sub>3</sub>は



25



(R<sub>10</sub>は酸素原子またはNH、R<sub>11</sub>は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を表わす) を表わし、

R<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>は同じか又は異なっても良く、

R5は水素原子、水酸基、アミノ基または低級アルキル基を表わし、

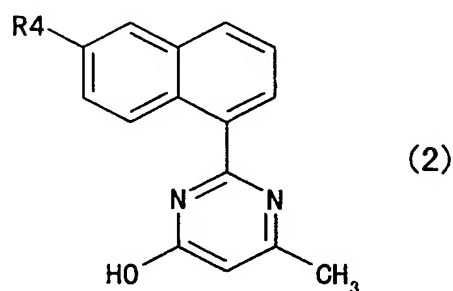
R6は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ または置換基を有する低級アルコキシ基を表わし、

R7は水酸基、低級アルキル基、アミノ基または低級アルコキシ基を表わし、

- 5 R8は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、 $-\text{COOH}$ 、シアノ基またはアミジノ基を表わし、

R9は置換基としてアミノ基を有していても良い炭素数1から7の直鎖または分枝鎖アルキル基を表わす。）

または式(2)



- 10 (式中、R4は水酸基または $-\text{OCH}_2\text{COO}-\text{R}_{14}$  (R14は水素原子または低級アルキル基を表わす)を表わす。)

で表わされる化合物若しくはそれらの塩化合物またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物。

8. 請求項6または7のいずれか一項に記載の血栓溶解剤。

- 15 9. 請求項6または7のいずれか一項に記載の線溶促進剤。

10. 請求項6または7のいずれか一項に記載の抗血栓剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02938

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D233/96, 239/26, 239/30, 239/34, 239/42, 239/47, 401/12,  
403/12, 405/12, A61K31/415, 31/505, 31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D233/96, 239/26, 239/30, 239/34, 239/42, 239/47, 401/12,  
403/12, 405/12, A61K31/415, 31/505, 31/535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/20706, A1 (TORII PHARM. CO. LTD), 11 July, 1996 (11. 07. 96) & EP, 811377, A	1-10
A	JP, 2-19363, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 January, 1990 (23. 01. 90) (Family: none)	1-10
A	JP, 61-286361, A (Torii & Co., Ltd.), 16 December, 1986 (16. 12. 86) (Family: none)	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
31 August, 1999 (31. 08. 99)

Date of mailing of the international search report  
14 September, 1999 (14. 09. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/21Q (second sheet) (July 1992)

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/02938

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D233/96, 239/26, 239/30, 239/34, 239/42,  
239/47, 401/12, 403/12, 405/12,  
A61K31/415, 31/505, 31/535

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D233/96, 239/26, 239/30, 239/34, 239/42,  
239/47, 401/12, 403/12, 405/12,  
A61K31/415, 31/505, 31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN)

CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/20706, A1 (TORII PHARM. CO. LTD), 11. 7月. 1996 (11. 07. 96) &EP, 811377, A	1-10
A	JP, 2-19363, A (藤沢薬品工業株式会社), 23. 1 月. 1990 (23. 01. 90) ファミリーなし	1-10
A	JP, 61-286361, A (鳥居薬品株式会社), 16. 12 月. 1986 (16. 12. 86) ファミリーなし	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 08. 99

国際調査報告の発送日

14.09.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星野 紹英 印

4 P

8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

***This Page Blank (uspto)***

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**This Page Blank (uspto)**